

Universidad de San Carlos de Guatemala  
Facultad de Ciencias Médicas

**NIVELES SERICOS DE ANTICONVULSIVANTES**

**Carlos Enrique Palma Carranza**

## PLAN DE TESIS

INTRODUCCION

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

OBJETIVOS

JUSTIFICACION

REVISION BIBLIOGRAFICA

MATERIALES Y METODOS

PRESENTACION DE RESULTADOS

ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

CONCLUSIONES

RECOMENDACIONES

RESUMEN

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

## INTRODUCCION

En la práctica de la Medicina en general y, específicamente en el campo Neurológico nos encontramos a menudo con los problemas morbosos que afectan a una gran cantidad de pacientes, como lo es la "Epilepsia", el cual es el más frecuente e importante de los desórdenes convulsivos. Por lo que adentro se llevan a cabo diversos estudios orientados hacia un adecuado tratamiento de esta enfermedad.

La experiencia general del estudio de los niveles séricos de drogas anticonvulsivantes indica que en forma individualizada hay una correlación entre la dosis administrada, el nivel sanguíneo, el efecto terapéutico y ciertos efectos tóxicos, sin embargo, estas relaciones no se pueden generalizar a todos los pacientes; ya que se debe tomar en cuenta la variación biológica en la farmacocinética individual y por lo tanto, características farmacológicas entre un paciente y otro.

El presente trabajo, que se realizó en la consulta externa de Neurología del HGSJDD, demuestra la necesidad de establecer una vigilancia de los niveles sanguíneos de anticonvulsivantes con el objeto de optimizar la eficacia y seguridad de la farmacoterapia, detectando y corrigiendo fallas terapéuticas o bien, niveles tóxicos.

El capítulo de antecedentes, contiene información farmacológica actualizada sobre los anticonvulsivantes prescritos con más frecuencia (Fenobarbital, Fenitoína y Carbamazepina) las cuales fueron medidos a nivel sanguíneo.

Por último, se mencionan una serie de recomendaciones las cuales servirán para poder planificar mejor el tratamiento de nuestros pacientes con Síndrome Convulsivo.

## DEFINICION Y ANALISIS

Niveles séricos de anticonvulsivantes es el valor o medida de drogas antiepilépticas en sangre, las cuales son detectadas por medio de métodos Químico-Immunológicos. (7,8,9).

Las drogas a medirse son aquellas que se encuentran en su estado libre o no conjugado. Por lo tanto, es de esperar que ciertos factores puedan influir en los valores, tales como: Hipoalbuminemia, saturación o unión a proteínas, metabolismo lento o rápido, función renal y otros. (7,8,12).

Sin embargo, es importante mencionar que muchos de los pacientes a quienes se les dosifica drogas anticonvulsivantes siguen convulsionando, a pesar, de estar recibiendo la dosis recomendable. Es en estos pacientes en donde la detección de niveles séricos puede estar indicado. Asimismo, con el fin de descubrir toxicidad. (19).

Por lo tanto, el presente estudio prospectivo y longitudinal servirá de piedra angular para un mejor control farmacológico de ellos, con estadísticas registradas en nuestro país y no de valores dados por reportes extranjeros.

## O B J E T I V O S

### GERALES:

Determinar valores séricos de drogas Anticonvulsivantes (Fenitoína, Fenobarbital y Carbamazepina).

Contribuir al estudio de los niveles séricos de Anticonvulsivantes en Guatemala mediante el presente documento; para que sirva de antecedente, base, referencia o simple información científica a futuros estudios, investigaciones o instituciones interesadas en el tema. Contribuyendo así al enriquecimiento del acervo cultural del gremio médico guatemalteco y del pueblo en general.

### PECIFICOS:

Determinar rango terapéutico Vrs. respuesta clínica.

Dar un mejor control medicamentoso al paciente convulsivo y con epilepsia.

Dar a conocer la relación dosis de anticonvulsivantes niveles séricos.

## JUSTIFICACION

Actualmente en nuestro país existen una gran cantidad de pacientes convulsionadores (aprox.200.000). A la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios asisten un gran número de ellos, en donde se les dosifica tratamiento con drogas anticonvulsivantes, entre las que tenemos: Fenobarbital, Fenitoína y Carbamazepina. Estos medicamentos no se miden sistemáticamente a nivel sanguíneo. Es de esperar que muchos de los pacientes a pesar de recibir dosis adecuada sigan convulsionando, por lo que la importancia en la determinación de los niveles séricos de Anticonvulsivantes estriba precisamente en la variabilidad individual y el comportamiento de las personas en relación a como manejan los medicamentos. (13).

Hay pacientes que son metabolizadores lentos, otros metabolizadores rápidos y otros metabolizadores normales. Lo relevante de ésto es que dependiendo del metabolismo normal con la misma dosis se pueden obtener niveles circulantes altos o bajos en los pacientes y es necesario que el nivel sea un rango terapéutico. (11).

Es de hacer notar que este es el primer trabajo de este tipo que se realiza en Guatemala; por lo que la experiencia que se obtuvo del mismo, será importante para poder brindar a nuestros pacientes una terapéutica racional, ajustada a los hábitos locales, dietas, configuración física y otras variaciones que existen en nuestro país.

El tratamiento de la Epilepsia puede ser dividido en tres:  
1. Eliminar la causa y los factores precipitantes  
Regulación de la higiene física y mental y por último, sobre  
que versará la presente revisión bibliográfica: el uso de  
las antiepilépticas. En aproximadamente 75% de pacientes  
ataques convulsivos su problema puede ser controlado totalmente  
reducido en frecuencia por el uso correcto de drogas Antiepilépticas. (1, 5, 6).

Los siguientes principios deberán ser seguidos para obtener  
un control de la Epilepsia:

La droga apropiada para el tipo de ataque deberá ser seleccionada.

El tratamiento deberá ser iniciado con un anticonvulsivante y la dosis incrementada paulatinamente hasta que los niveles sanguíneos estén en el rango terapéutico (5). El uso de 2 drogas al comenzar el tratamiento no lleva ningún beneficio en el control del ataque.

Si el ataque no es controlado por una anticonvulsivante cuando los niveles séricos estén en el rango terapéutico, un segundo anticonvulsivante deberá ser agregado e incrementar hasta que niveles sanguíneos estén en el rango terapéutico (1,5,6). Un segundo anticonvulsivante no debe ser agregado hasta que los niveles sanguíneos de el primer anticonvulsivante esté en el rango óptimo y parezcan estar en "estado constante". (5).

No hay dosis estandar de algunos anticonvulsivantes. El requerimiento es la cantidad necesaria para mantener niveles sanguíneos dentro del rango efectivo terapéutico (5).

Cuando una segunda droga es agregada, los niveles en suero de ambas drogas deberán ser monitorizadas puesto que una nueva droga puede alterar los niveles sanguíneos de la primera droga. Cuando Fenobarbital o Primidona es agregada a Fenitoína, los niveles séricos de Fenitoína bajan. Similarmente, fenitoína deprime los niveles sanguíneos terapéuticos de carbamazepina. (5).

La dosis en niños es basada sobre el peso corporal.

- en los niveles, necesarios para un control efectivo (5).
8. Cuando el control de ataques es inadecuado usando dos anticonvulsivantes, la adición de un tercer anticonvulsivante deberá preceder al retiro de una de las dos drogas originales. (5). La terapia con polidrogas debe ser evitada siempre que sea posible.
  9. La administración de dos drogas de similar composición química deberá ser evitado, siempre que sea posible. Por ejemplo Primidona y Fenobarbital a la vez. (5).
  10. Monitoreo sérico de drogas anticonvulsivantes cuando existen discrasias sanguíneas o disfunción Hepática requerida. (5,7).
  11. Si son requeridas drogas Psicotrópicas son aconsejadas las siguientes:
    - a) Conducta Inapropiada: Clorhidrato de Tioridazina (Meleril) arriba de 300 mg.
    - b) Psicosis: Tioridazina, Flufenazina (Prolixin) 2.5-10 Mg. día.
    - c) Depresión: Imipramine (Tofranil) 100-200 Mg. día (5).

## DOSIS DE DROGAS

Puesto que no hay una dosis patrón para algunos anticonvulsivantes la droga seleccionada deberá ser administrada en suficiente cantidad para obtener concentraciones sanguíneas terapéuticas. En algunos casos es prudente comenzar el tratamiento con pequeñas dosis de un anticonvulsivante para evitar efectos laterales, usualmente somnolencia. (5,7). Es particularmente importante cuando se usa Fenobarbital, Primidona y Clonacepam. Concentración sérica deberá determinada cuando los niveles de la droga han alcanzado un "estado de equilibrio". Después que un estado constante ha sido alcanzado, una decisión de mantener, incrementar o disminuir la dosis puede ser determinando la concentración sanguínea. Si el control convulsivo es alcanzado con niveles más bajos de los considerados terapéuticos, no hay necesidad de incrementar la dosis. Similarmente, si el control convulsivo es alcanzado con niveles más altos de los considerados terapéuticos, no hay necesidad de disminuir la dosis.

es deberá ser hecho por todo el curso de tratamiento, como sigue. (5).

- 1. Siete días después de comenzar el tratamiento.
- 2. Siete días después de cada cambio de dosis.
- 3. Siete días después de la adición o retiro de un nuevo anticonvulsivante.
- 4. Si hay una recurrencia de o aumento en actividad convulsiva.
- 5. Si ocurren signos de Toxicidad.
- 6. A intervalo de seis meses en pacientes controlados.

### FENOBARBITAL

El Fenobarbital fue el primer agente antiepiléptico orgánico efectivo. Su toxicidad es relativamente baja, es barato y sigue siendo una de las drogas más efectivas y usadas con este fin. (7, 16).

La actividad anticonvulsiva del Fenobarbital es dada por un grupo Fenilo en la posición cinco, de su anillo aromático. (7, 16).

#### PROPIEDADES ANTICONVULSIVAS:

Glicina y GABA (ácido gama Aminobutírico) son los mayores transmisores inhibidores en el sistema Nervioso Central. Glicina juega un significante papel en el cordón Espinal y Tallo Cerebral. GABA es predominante en la Corteza, Hipocampo, Tálamo, Ganglios Basales y Cerebelo. B. Alanina y Taurina pueden jugar un papel en procesos inhibitorios. (16). Glicina y GABA actúan sobre receptores específicos en membrana post-sináptica al incrementar la conductancia del Cloro de la membrana (16). Esto estabiliza o incrementa el potencial de reposo de la membrana en el soma. (8,10). Los Barbitúricos y especialmente el Fenobarbital "aumentan la respuesta Post-sináptica al GABA" (8,10,16).

#### ABSORCION, DISTRIBUCION, BIOTRANSFORMACION Y EXCRECION:

La absorción oral del Fenobarbital es completa pero lenta, las concentraciones plasmáticas aparecen varias horas después de una dosis única. (7). Se liga el 50% a las proteínas plasmáticas. (4,16).

El volumen de distribución es de 0.81 litros/Kg. en recién nacidos, 0.50 Lts./Kg. en infantes y 0.45 Lts./Kg. en adultos. (4).

La vida media plasmática es de 90 horas, con un rango que se extiende hasta por cuatro días. (4,17).

El Fenobarbital tiene una cinética lineal (el mecanismo de eliminación de la droga neta es constante). (4).

Es inactivado por las enzimas microsómicas hepáticas, principalmente por el microsoma P. 450. (11). Algo de la droga se excreta sin cambios por los riñones, principalmente si la orina es alcalina. (11).

#### TOXICIDAD:

La sedación, el efecto indeseable más frecuente del Fenobarbital es evidente hasta cierto punto en todos los pacientes al iniciar el tratamiento, pero se desarrolla tolerancia durante la medicación continuada. (10,16). Con dosis excesivas pueden aparecer nistagmo y Ataxia.

A veces el Fenobarbital produce irritabilidad e hiperactividad paradójica en niños y confusión en ancianos. (5). La erupción escarlatiniforme o morbiliforme, posiblemente con otras manifestaciones de alergia a la droga, existe en 1 ó 2% de pacientes.

Fenobarbital al igual que otras drogas antiepilépticas, cruza la barrera placentaria. Es recomendable que mujeres embarazadas tratadas con ésta droga, reciban pequeñas dosis de vitamina K antes del parto, y el neonato 1 Mg. al nacimiento para evitar sangrado. La causa se debe a la hipoprotrombinaemia que produce el Fenobarbital. (10,16).

La Anemia Megaloblástica que responde al Folato, y la Osteomalacia que responde a dosis altas de vitamina D, aparecen durante la medicación crónica. (16).

#### DOSIFICACION:

La dosis oral para adultos es de 1.5 a 3 Mg. por Kg. de peso corporal. Niños necesitan una alta dosis (4,10,16). Cuando el peso corporal está entre 10 y 30 Kg. ellos necesitan dos veces la dosis por Kg. de peso corporal. Cuando el peso es entre 30 a 45 Kg. la dosis debe ser 50% más que la dosis para adultos, con el fin de alcanzar niveles plasmáticos terapéuticos (10).

Si hay necesidad de alcanzar niveles rápidamente, el paciente puede ser tratado con dosis de carga para adultos 4 días dosis doble, para niños dosis doble por 2 días. (10).

#### CONCENTRACION SANGUINEA DE LA DROGA:

El rango terapéutico de Fenobarbital es de 10-30 ug/ml., tanto en adultos como en niños. (8,16). La relación entre la concentración sanguínea del Fenobarbital y los efectos adversos del mismo varían según el desarrollo de tolerancia. La sedación, el Nistágmo y la Ataxia faltan generalmente en concentraciones menores de 30 ug/ml. durante la medicación

rónica, pero puede haber efectos adversos visibles durante días con concentraciones menores, cuando el tratamiento se inicia o cuando la dosis es aumentada. (16).

Concentraciones mayores de 60ug./ml. pueden asociarse con marcada intoxicación en el individuo no tolerante. La concentración sanguínea del Fenobarbital debe aumentarse por encima de 30 a 40 ug/ml. Únicamente si el incremento se tolera bien y se contribuye significativamente al control de las crisis. (16).

#### INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS:

Numerosas interacciones entre anticonvulsivantes y otras drogas han sido reportadas. (11). Estos reportes suelen: 1) proporcionar explicaciones para algunas manifestaciones inexplicables en algunos pacientes, 2) Enriquecen los conocimientos básicos acerca de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de éstas drogas y 3) Causan alguna ansiedad innecesaria y confusión en el manejo clínico del paciente epiléptico..

La ansiedad innecesaria proviene principalmente de algunos de los reportes originales y artículos tempranamente revisados y libros sobre interacción, que advirtieron contra el uso de la combinación de drogas interactuando. A través de años subsecuentes, llegó a ser obvio que con apropiado ajuste de dosis, a través de monitoreo de concentración de drogas si es posible, apropiadamente toda combinación puede ser usada, si hay indicación clínica.

La confusión ha surgido de observaciones que algunas combinaciones de drogas pueden causar cambios en alguna dirección pero de variable intensidad en diferentes individuos, o aún cambios en la dirección opuesta.

Las razones para tales diferencias en la respuesta individual son no obstante largamente incluidos pero algunos factores han llegado a ser evidentes. (11). La determinación genética juega un papel en la Biotransformación e interacción de drogas, así como el control genético de enzimas metabolizadoras de drogas. El primer contacto con una variedad de agentes ambientales puede alterar la extensión de la respuesta con interacciones potenciales en la combinación de drogas de pacientes individuales. (11). Es probablemente mejor admitir que, por cualquier razón, todos los individuos no son semejantes.

En general, cambios modestos demostrables por medidas de concentración de drogas son más frecuentes que interacciones de significado clínico. (11). "Una interacción de significado clínico es mejor definida como una que conduce a necesitar ajustar la dosis de la droga". (5,11).

#### CATEGORIAS DE INTERACCION:

##### Incompatibilidad Farmacéutica:

Incompatibilidad farmacéutica entre anticonvulsivantes otras drogas no es frecuente. Precipitación de Fenitoína parenteral en gran volumen de fluido intravenoso conteniendo glucosa sirve como un ejemplo.

##### Interacciones Farmacodinámicas:

Interacciones Farmacodinámicas son aquellas en las cuales los efectos de la droga son alterados a través de la interferencia en el sitio de acción. Estas interacciones no siempre son fáciles de demostrar porque en algunas situaciones los factores farmacocinéticos pueden contribuir al efecto total.

Un clásico ejemplo de interacción farmacodinámico es la potenciación de sedación de Barbitúricos por Etanol. (11). Recientemente, hay evidencias que Nicotinamida potencia la actividad antiepiléptica de Fenobarbital. (11).

Interacciones Farmacocinéticos que pueden llegar a ser alterados en interacciones incluyen absorción, distribución (incluyendo unión a proteínas), biotransformación y excreción.

##### Absorción:

Alteraciones en absorción pueden alterar el porcentaje de absorción o la cantidad total absorbida o ambas. Los mecanismos comprometidos incluyen cambios de Ph gástrico y tiempo de vaciamiento gástrico y la motilidad del tracto gastrointestinal. Los antiácidos son los agentes de interés en éste respecto y sus efectos son complejos. Los antiácidos que contienen Magnesio primariamente incrementan el Ph. gástrico lo cual, al poco tiempo aumentan la solubilidad de ácidos débiles, reducen el porcentaje de absorción del estómago como incremento de ionización de la droga. (11).

Los antiácidos que contienen Aluminio, de hecho, prolongan el tiempo de vaciamiento gástrico lo cual bajo éstas circunstancias además reducen el porcentaje de absorción. El resultado final puede ser retardado y niveles séricos de la droga reducidos. En individuos que son metabolizadores

rápidos éste lento porcentaje puede resultar en más bajo que en individuos promedio, aún si la cantidad total absorbida no es reducida. (11). Una alteración de absorción de Fenitoína por formación de complejos consultado de Calcio sirve como otro ejemplo de interacción de absorción.

La formación de Quelato insoluble análoga a aquella entre iones bi-o-trivalentes y Tetraciclinas no ha sido demostrada con anticonvulsivantes.

#### Distribución y unión a proteínas:

Varios anticonvulsivantes están extensamente unidos a proteínas plasmáticas, ésto es usualmente demostrado por medición de concentración de droga unida y libre en el plasma. Los sitios de unión (más frecuentemente Albúmina y menos alfa Globulina) son saturables y no específicos. (11).

Competencia para los sitios de unión entre drogas resulta en un incremento de droga libre en plasma. (11). El incremento de concentración de droga libre es usualmente sólo transitorio, como el incremento de la fracción libre forma más droga disponible para biotransformación o filtración Glomerular. El resultado final es usualmente un declive en la concentración plasmática total, aunque el porcentaje libre permanece incrementado. Excepciones a éste curso de eventos ocurren si la concentración de droga primaria es alta y si la concentración de droga libre satura el mecanismo de eliminación, como ocurre con Fenitoína. (11).

#### Biotransformación:

Las interacciones entre anticonvulsivantes y otras drogas en la cual la biotransformación está alterada ha sido reportada. (9).

Interacciones en la cual la biotransformación de la droga primaria es inhibida, conduce a la acumulación de la droga original activa, lo cual puede llevar a un peligro potencial. Es de interés señalar, sin embargo que la inhibición de biotransformación puede también ser utilizada en la ventaja de terapia; altas concentraciones de Primidona a través de la inhibición de su conversión por Nicotinamidas es un ejemplo. (11).

La influencia genética de la inducibilidad de biotransformación es otro factor produciendo variaciones interindividuales.

#### Excreción:

Existen interacciones en la cual la influencia de excreción de drogas puede desarrollarse a través de competencia en secreción tubular activa. (11). Este mecanismo puede influenciar la excreción de Acetazolamida, para la cual dimetildiona, Salicilatos, diuréticos y Fenilbutazona, entre otros, son los agentes interac-

rápidos éste lento porcentaje puede resultar en más bajo que en individuos promedio, aún si la cantidad total absorbida no es reducida. (11). Una alteración de absorción de Fenitoína por formación de complejos con sulfato de Calcio sirve como otro ejemplo de interacción de absorción.

La formación de Quelato insoluble análoga a aquella entre sales bi-o-taivalentes y Tetraciclinas no ha sido demostrada con anticonvulsivantes.

#### Distribución y unión a proteínas:

Varios anticonvulsivantes están extensamente unidos a proteínas plasmáticas, ésto es usualmente demostrado por medición de concentración de droga unida y libre en el plasma. Los sitios de unión (más frecuentemente Albúmina y menos alfa Globulina) son saturables y no específicos. (11).

Competencia para los sitios de unión entre drogas resulta en un incremento de droga libre en plasma. (11). El incremento de concentración de droga libre es usualmente sólo transitorio, como el incremento de la fracción libre forma más droga disponible para biotransformación o filtración Glomerular. El resultado final es usualmente un declive en la concentración plasmática total, aunque el porcentaje libre permanece incrementado. Excepciones a éste curso de eventos ocurren si la concentración de droga primaria es alta y si la concentración de droga libre altera el mecanismo de eliminación, como ocurre con Fenitoína. (11).

#### Biotransformación:

Las interacciones entre anticonvulsivantes y otras drogas en la cual la biotransformación está alterada ha sido deportada (9).

Interacciones en la cual la biotransformación de la droga primaria es inhibida, conduce a la acumulación de la droga original activa, lo cual puede llevar a un peligro potencial. Es de interés señalar, sin embargo que la inhibición de biotransformación puede también ser utilizada en la ventaja de terapia; altas concentraciones de Primidona a través de la inhibición de su conversión por Nicotinamida es un ejemplo. (11).

La influencia genética de la inducibilidad de biotransformación es otro factor produciendo variaciones interindividuales.

#### Excreción:

Existen interacciones en la cual la influencia de excreción de drogas puede desarrollarse a través de competencia en secreción tubular activa. (11). Este mecanismo puede influenciar la excreción de Acetazolamida, para la cual dimetadiona, Salicilatos, diuréticos y Fenilbutazona, entre otros, son los agentes interac-

tuantes. (11). El aclaramiento de ácidos orgánicos débiles (Pk. 3.0 a 7.5) es inferior en orina ácida que en orina alcalina. Este factor es de poca consecuencia en el manejo de pacientes epilépticos, pero la diuresis alcalina producida por Bicarbonato de Sodio es algunas veces usada para remover exceso de Fenobarbital. (11).

## INTERACCIONES PRINCIPALES DE ALTERACION DE CONCENTRACION DE FENOBARBITAL

### ANALGESICOS Y ANTIPIRETICOS:

#### Propoxifeno:

Propoxifeno 65 Mg. dado 3 veces al día por seis días causa una modesta (10-15%) elevación de niveles plasmáticos de Fenobarbital en todos los pacientes, por el sexto día. (11). Los niveles sanguíneos de Fenobarbital duran corto tiempo, y además propoxifeno raras veces se dosifica en grandes cantidades; por eso es poco probable la necesidad de cambiar dosis de Fenobarbital con ésta droga, cuando ambas se combinan. (11).

#### Fenilbutazona:

Ha sido reportado que esta droga decrece los niveles sanguíneos de Fenobarbital. (11).

### OTROS ANTICONVULSIVANTES:

#### Valproato:

La interacción entre Fenobarbital y Valproato es probablemente una de las más importantes interacciones clínicas en éste grupo. (10,17). La acumulación de Fenobarbital es vista en la mayoría de pacientes después de la adición de Valproato. (11).

La proporción y magnitud de la acumulación de Fenobarbital varía entre pacientes individuales del doble del valor inicial. (16).

Reducciones de la dosis de Fenobarbital ha sido necesario en cerca del 80% de pacientes observados en varios estudios. (16). La necesidad de reducir la dosis de Fenobarbital depende de la dosis inicial y niveles sanguíneos, y la extensión del aumento.

En pacientes tomando Primidona, los niveles en plasma de Fenobarbital derivados, también tienden a aumentar pero no tanto en pacientes tomando fenobarbital. (11,16). Esto se explica como la disminución de conversión de Primidona a Fenobarbital PEMA. (11).

El mecanismo por el cual Valproato causa acumulación de Fenobarbital es por inhibición del metabolismo de éste. Algunos autores han observado una prolongación de la vida media de Fenobarbital por arriba de 50% (11). La eliminación de Parahidroxifeno-  
barbital en la orina fue establecida a ser reducida por 30% tras la administración de Valproato. (11).

Experimentalmente utilizando microsomas hepáticos de rata, se ha demostrado que Valproato inhibe hidroxilación de Fenobarbital. (9).

#### Fenitoína:

Fenitoína ha causado una elevación de niveles de Fenobarbital en plasma en algunos pacientes, también en unos pocos pacientes los niveles de Fenobarbital bajaban después que Fenitoína fue descontinuada. (11). Otros investigadores han fracasado en encontrar en sus pacientes significativas elevaciones de niveles plasmáticos de Fenobarbital, atribuibles a Fenitoína. (11).

La elevación de niveles de Fenobarbital en plasma por Fenitoína es generalmente una infrecuente manifestación ocurrida en individuos susceptibles. (11,13). El mecanismo es inhibición de la biotransformación de Fenobarbital, como ambas drogas son hidroxiladas por enzimas microsómicas hepáticas. (11).

Otros anticonvulsivantes como Diazepam, Carbamazepina, Clonazepam y Sultiamine, generalmente no alteran niveles plasmáticos de Fenobarbital. (11).

Una elevación de Fenobarbital, sin embargo, ha sido notado con la ingestión de Acetazolamida y Metosuximida. (11).

#### OTRAS DROGAS

Una baja de niveles de Fenobarbital en plasma ha sido observada en algunos estudios, los cuales son causadas por: ácido bólico y Piridoxina. Una elevación de niveles de Fenobarbital puede ser causado por Cloranfenicol. (11).

#### INTERACCIONES EN LAS CUALES FENOBARBITAL ALTERA LA CONCENTRACION DE OTRAS DROGAS

##### MALGESICOS Y ANTIPIRETICOS:

Fenobarbital induce el metabolismo de Antipirina y Amidopirina, lo cual es evidente por acortamiento de sus vidas medias. (11).

Hay que considerar que Fenobarbital induce el metabolismo de Acetaminofén en una manera que resulta en una incrementada producción de un producto tóxico intermedio, lo cual será relevante particularmente en casos de sobredosis de Acetaminofén. (11).

## ANTIBIOTICOS

Ha sido establecido que Fenobarbital induce el metabolismo de Cloranfenicol y Doxiciclina.

Niveles decrecidos de Griseofulvina han sido observados en pacientes tomando Fenobarbital. El mecanismo de ésta manifestación ha sido por interferencia en la absorción de Griseofulvina o aceleración de el metabolismo, o ambos.

## ANTICOAGULANTES

Efecto anticoagulante reducido de Bishidroxicumarina y Warfarina después de iniciar terapia con Fenobarbital ha sido reportado. Ajustar dosis de anticoagulantes guiados por determinación de tiempo de protombina es recomendable. El mecanismo de reducción de actividad anticoagulante por Fenobarbital es a través de inducción del metabolismo de los anticoagulantes y en parte por interferencia de absorción de los mismos. La evidencia para esto último es que la excreción fecal de bishidroxicumarina después de ingestión oral es doble con barbitúricos pero, permanece incambiable cuando bishidroxicumarina es administrado intravenosamente. (11).

## OTROS ANTICONVULSIVANTES:

### FENITOINA:

Fenobarbital induce el metabolismo de Fenitoína en animales experimentales y también actúa como un inhibidor competitivo cuando Fenitoína es el substrato, como ambas drogas sufre parahidroxilación y Glucoronidación. Los efectos opuestos de éstas interacciones en el hombre a menudo están balanceadas, llevando a no cambios o sólo leves cambios en la forma de declive o elevación de Fenitoína. Si los pacientes son estudiados antes y después de la adición de Fenobarbital a Fenitoína, los niveles de Fenitoína pueden decrecer en algunos, aumentar en otros, y permanecer sin cambios en otros. (11). En estudios donde grupos de pacientes están tomando Fenitoína sola y Fenitoína junto con Fenobarbital, los niveles en plasma de Fenitoína tienden a estar al mismo tiempo bajos en la terapia combinada. probablemente en los pacientes, en quienes declina Fenitoína en plasma pueden ser genéticamente buenos inductores o pueden haber tenido menor contacto con agentes inductores en el pasado. (11). Sin embargo, el paciente en quien ocurre un alza ya es por completo inducido o tubo un bajo punto de saturación del sistema de hidroxilación. En algunos pacientes, altas dosis de Fenobarbital pueden causar cambios en los niveles de Fenitoína. (11). En algunos pacientes los cambios en los niveles de Fenitoína causados por Fenobarbital son clínicamente insignificantes. (11).

## CARBAMAZEPINA

Fenobarbital a menudo causa un declive en los niveles plasmáticos de Carbamazepina. (11). Los niveles en plasma de Epóxido de Carbamazepina pueden permanecer sin cambios o declinar solamente en una pequeña proporción. (11). La proporción del compuesto original sobre el metabolito en el plasma usualmente declina. La extensión de estos cambios es pequeña en la mayoría de pacientes pero puede ser considerable en algunos, presumiblemente buenos inductores. (11). En éstos pacientes reajustar dosis puede ser necesario.

## VALPROATO:

Ha sido establecido que niveles de Valproato bajan en pacientes tomando Fenobarbital que en pacientes tomando Valproato solo. (11).

## DROGAS PSICOTROPICAS

### CLORPROMAZINA:

Fenobarbital reduce los niveles sanguíneos de Clorpromazina. (11). Esto ha sido observado en pacientes Esquizofrénicos, en quienes, después de la administración de 300 Mg. de Clorpromazina diariamente por 2 semanas, dieron niveles sanguíneos de 25 a 30 Ng./ml., sin embargo, cuando se les dió Fenobarbital 150 Mg. diariamente durante dos semanas los niveles de Clorpromazina disminuyeron a 20 ng./ml. (11).

### ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS:

Ha sido reportado que Fenobarbital causa niveles sanguíneos bajos de Disipramine en algunos pacientes. (11).

Los niveles de Nortriptilina en un grupo de pacientes epilépticos, los cuales estaban siendo tratados con Fenobarbital o Primidona fueron más bajos que en pacientes no epilépticos. (11). Aparentemente Fenobarbital puede causar una baja en los niveles plasmáticos de antidepresivos Tricíclicos.

## MISCELANEA:

### CONTRACEPTIVOS ORALES:

Fallo de contraceptivos ha sido reportado por varios autores entre mujeres epilépticas tomando Fenobarbital y contraceptivos orales. (11).

Sangrado repentino fue notado que ocurrió en cerca de 50% de los 52 sujetos tomando Fenobarbital y fue relacionado a la dosis de Fenobarbital. (11). La incidencia de sangrado repentino en la población control fue solamente en 4%. El fallo de contraceptivos orales en epilépticos sin embargo, no es frecuente.

Ha sido reportado que Fenobarbital causa baja de la concentración de Dexametasona, Quinina, y digitálicos. (10, 11,16).

#### USOS TERAPEUTICOS

Las principales indicaciones son crisis epilépticas primarias y secundariamente generalizadas y convulsiones parciales simples. (10,16). Su bajo costo, baja toxicidad y eficacia la convierten un agente primario para éstos tipos de epilepsia. (16).

#### FENITOINA

Excepto las crisis de ausencias la Fenitoína es una droga primaria para todos los tipos de epilepsia. (16). Fue sintetizada por vez primera en 1908 por Biltz, pero su efecto anticonvulsivo no se descubrió hasta 30 años después. (16).

La Fenitoína fue producto de una búsqueda entre derivados estructurales no sedantes del Fenobarbital. Un grupo Fenil en la posición cinco u otro sustituyente aromático es esencial para la actividad contra las crisis tónico-clónicas generalizadas. (16). Los sustituyentes alquilicos en la posición cinco contribuyen a la sedación, una propiedad ausente en la Fenitoína. (16).

#### MECANISMO DE ACCION

La Fenitoína ejerce su actividad antiepiléptica sin causar depresión general del SNC. (16). La Fenitoína puede inducir la remisión total de las crisis tónico-clónicas generalizadas y de algunas otras parciales, pero no elimina totalmente el aura sensitiva ni otros signos prodrómicos. (16).

Un efecto estabilizador en todas las membranas neuronales, incluso las de los nervios periféricos, y probablemente en todas las membranas excitables. (16). Hay pruebas considerables que la Fenitoína controla la expansión de la actividad epiléptica previniendo la entrada de sodio hacia el interior de las neuronas y promoviendo salida de Sodio hacia el exterior, así tiende a estabilizar el umbral de la membrana. (5,16). La droga también incrementa la concentración de el transmisor inhibidor GABA y 5 HT. (5).

#### ABSORCION, DISTRIBUCION, BIOTRANSFORMACION Y EXCRECION:

La Fenitoína tiene una liposolubilidad razonablemente elevada y se absorbe por difusión pasiva a través de la mucosa en la parte proximal del intestino delgado. (10,16). Por inyección intramuscular la droga precipita en el sitio de inyección y se absorbe lentamente. (16).

Concentraciones máximas son obtenidas después de 4-24 horas de administración oral. (10,16). Cuando se administra intravenosamente las concentraciones máximas aparecen en aproximadamente 30 minutos. (10).

La unión a proteínas plasmáticas (principalmente Albúmina y en menor grado alfa Globulina) es de 90-94% en adultos y 86% en recién nacidos. (4,11). En estado hipoalbuminémicos, incluyendo hipoalbuminemia fisiológica del recién nacido, la unión de Fenitoína a proteínas está reducida. A causa de la Fenitoína no unida o libre la cual es farmacológicamente activa, éstos cambios son a menudo significantes. (4,16).

Fenitoína tiene cinética no lineal (La excreción de una fracción de la droga no es constante por unidad de tiempo) (4). Por tal motivo, existe un amplio rango en la vida media de la droga, la cual se defina como: "la cantidad de tiempo requerido para que la concentración de la droga sea reducida al 50%". (4). La Fenitoína adquirida transplacentariamente induce su propio metabolismo en el recién nacido.

Los neonatos que adquieren Fenitoína in Utero eliminan principalmente metabolitos de Fenitoína. (4). Cuando Fenitoína, es administrada en dosis de carga a neonatos con convulsiones, un amplio rango de concentración de Fenitoína es encontrado; la causa principal de ésto es la variación en la proporción de eliminación de Fenitoína. (4).

La droga se distribuye ampliamente en todos los tejidos.

La unión fraccionada en los tejidos, incluso en el Encéfalo, es aproximadamente la misma que en el plasma. (16).

El volumen de distribución de Fenitoína es alto en neonatos, infantes y progresivamente declina a los valores del adulto de aproximadamente 0.78 L/kg. (4,16). Painter et al. (1978) estimó que el volumen de distribución es aproximadamente de 1.21 L/Kg. en neonatos. (4).

En otro estudio el volumen de distribución fue de 0.89 L/Kg. en neonatos. (4).

Estos estudios indican que una apropiada dosis de carga de Fenitoína en el tratamiento de convulsiones neonatales es aproximadamente de 20 mg/kg. (4). A causa de la eliminación cinética no lineal de Fenitoína no es sorprendente que un amplio rango en la vida media halla sido reportado. (4). Así varios autores están de acuerdo que la vida media de Fenitoína es de 104 + horas. (4,16).

Su metabolismo se lleva a cabo por enzimas microsómicas hepáticas. (16). El metabolito principal es el derivado Parahidroxifenílico, el cual es inactivo. (16). Otros metabo

litos aparentemente inactivos son Dihidroxicatecol y su derivado 3-metoxi, y el dihidrodiol. (16).

Aproximadamente el 2% de la Fenitoína se excreta sin cambios por la orina. (16).

#### TOXICIDAD:

Hay correlación escasa entre los cambios en la dosificación de Fenitoína y las correspondientes alteraciones en la concentración en plasma. (11). Pequeños incrementos en la dosis provocan a menudo una toxicidad considerable.

La ataxia es el factor limitante usual en la terapéutica con Fenitoína. Por lo general hay nistagmo y la sobredosis precipita un síndrome agudo de la fosa posterior con temblor intencional y diplopía. (1,5,6,10,16). Los signos cerebelosos por lo general son reversibles. Se ha mantenido una controversia considerable respecto a si la Fenitoína induce la pérdida de células de Purkinje; una reciente investigación a fondo a éste respecto indica que la atrofia del estrato de células de Purkinje es una consecuencia de las convulsiones más que de su tratamiento. (4). Puede haber oftalmoplejía y aparecer también un cuadro encefalopático con afectación mental, somnolencia, asterixis, coreoatetosis y aumento de la frecuencia de convulsiones. (10). Ha habido también comunicaciones respecto a la neuropatía periférica inducida por Fenitoína, pudiéndose lesionar la transmisión neuromuscular en pacientes con miastenia grave.

Es común la proliferación de tejido conectivo. Aproximadamente el 20 - 40% de los pacientes que toman Fenitoína desarrollan hipertrofia gingival, la cual es exacerbada por una higiene deficiente; si bien no muestra relación con la dosis regresa cuando el tratamiento se detiene. (10).

Hipertrofia gingival leve o moderada mejora con una buena higiene dental, mientras que hiperplasia gingival severa amerita suspender Fenitoína y usar otra droga. (14). Así mismo puede haber engrosamiento de los rasgos faciales. (10). Otros problemas, entre los que se encuentran anorexia, náuseas, vómitos y dolor abdominal, pueden eliminarse por lo general tomando Fenitoína a dosis frecuentes relativamente pequeñas tras las comidas. La terapéutica prolongada conduce al Hirsutismo. (1,5,6,10,12,16). A veces se altera la tolerancia a la glucosa. Puede producirse Osteomalacia, probablemente al inducir un aumento en las enzimas microsómicas hepáticas relacionadas con el metabolismo de la vitamina D.

Esta osteomalacia se asocia a menudo a miopatía. La disminución del Calcio en suero y el aumento de la Fosfatasa alcalina son mucho menos frecuentes que osteopatía o miopatía.

clínicamente detectables. Estos trastornos metabólicos pueden aliviarse con calciferol a dosis de 50 ug. 2.5 mg. (2,000-1,000U)/día; o de 25-hidroxicolecalciferol, 10-45 ug/día.

Se presentan efectos hematológicos; la anemia megaloblástica está relacionada con una concentración baja de folatos en suero y en los eritrocitos, según se dijo al considerar el Fenobarbital. De forma excepcional pueden aparecer anemia aplástica y agranulocitosis. (10,16).

Ocasionalmente hay Linfadenopatía que se presenta de forma aguda semejando la fiebre glandular, o de forma crónica como un linfoma maligno.

Se han comunicado casos de fiebre, erupciones cutáneas y tiroiditis. (5,10,12,16). Se ha sugerido recientemente que la Fenitoína ejerce efectos teratogénicos semejantes a los atribuidos al Fenobarbital. (4). No se tienen pruebas de su actividad oncocénica.

La administración de Fenitoína intravenosamente, no está exenta de riesgos. (17). Pueden presentarse arritmias cardíacas, cambios en el electrocardiograma, alteraciones respiratorias que pueden llevar al paro e hipotensión, situación que hacen que el fármaco sea aplicado bajo monitoreo adecuado. (1,4,6,10, 16,17). En cuanto a su cardiotoxicidad, se ha especulado que no es en sí la molécula del fármaco la responsable de dicho problema, sino el diluyente empleado Propylen Glicol para la administración intravenosa, (ésta sustancia es cardiotóxica).

En Europa se ha preparado una solución de Fenitoína libre de Propylen Glicol, lo que implica entre sus ventajas una administración más rápida. (17). Por último hay que mencionar que pacientes con severas lesiones orgánicas cerebrales parecen ser más susceptibles a los efectos tóxicos de la Fenitoína, ellos pueden desarrollar hiperkinesia con síntomas buco-linguo-masticatorios y coreoatetosis, y un incremento en frecuencia convulsiva, aún con niveles sanguíneos dentro del rango recomendado. (7,17). Los efectos colaterales alérgicos indican retirar la droga, mientras que efectos laterales tóxicos solamente indican reducir la dosis. (10).

#### DOSIS:

La dosis oral para adultos es 5 mg. por Kg. de peso corporal, administrada en una o dos dosis diarias. (10). Niños con un peso corporal abajo de 30 Kg. deberán ser tratados con 10 mg. por Kg. de peso corporal administrada en 3 dosis diarias. (10). Si no hay efecto la dosis puede ser lentamente aumentada. (10). Es entonces necesario esperar 7 a 10 días hasta que los niveles sanguíneos estén en "estado constante". Los niveles sanguíneos terapéuticos son alcanzados dentro de horas cuando una dosis de carga es dada: 10 mg./kg. de peso corporal mañana

y tarde el primer día, y de allí en adelante 5 mg./kg. de peso corporal. (10). Cuando 10 mg./kg. de peso corporal son administrados intravenosamente (muy lentamente, arriba de 5 a 10 minutos). Los niveles sanguíneos inmediatamente alcanzan el rango terapéutico. (10).

No se recomienda el empleo de Fenitoína por vía intramuscular su absorción es mala y se corre el riesgo adicional de provocar necrosis local debido al Ph de la solución que es alcalino. (11,17).

#### **CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE LA DROGA:**

Por lo general se observa buena correlación entre la concentración plasmática total de la Fenitoína y el efecto clínico. (16). De éste modo el control de las crisis se obtiene generalmente con concentraciones mayores de 10 ug/ml. y los efectos tóxicos como el nistagmo aparecen alrededor de los 20 ug/ml. La ataxia se manifiesta con 30 ug/ml. y la letargia con 40 ug/ml. (16).

#### **INTERACCIONES CON DROGAS:**

Fenitoína está sujeta a biotransformación hepática completa; sin embargo interacciones en las cuales se inhibe o induce su metabolismo son comunes. (3). Como Fenitoína está extensamente unida a proteínas plasmáticas, interacciones, basadas sobre desplazamiento competitivo no son infrecuentes. Fenitoína es un buen inductor de la biotransformación de otras drogas, sin embargo interacciones de significado clínico con Fenitoína son relativamente infrecuentes.

Esencialmente todas las combinaciones de drogas con Fenitoína pueden ser usadas, con apropiado ajuste de dosis facilitada por monitoreo de concentración de drogas. (11).

#### **INTERACCIONES RESULTANTES EN ALTERACION DE CONCENTRACION DE FENITOINA:**

##### **ANALGESICOS Y ANTIPIRETICOS:**

##### **PROPOXIFENO:**

Propoxifeno dado en dosis de 65 mg. 3 veces diarias causa un incremento en la concentración de Fenitoína libre con un efecto variable sobre los niveles de Fenitoína total. El factor principal en ésta situación de interacción es un desplazamiento de los sitios de unión de proteínas plasmáticas asociado con un efecto inhibitorio sobre el metabolismo de Fenitoína. (11). La necesidad de ajustar dosis de Fenitoína puede ocurrir con ésta combinación de drogas. (11).

#### ALICILATOS:

Los Salicilatos desplazan a Fenitoína de sus sitios de unión a proteínas plasmáticas in vitro y en vivo. (11). La fracción no unida de Fenitoína está incrementada de lo usual de 10% a aproximadamente 16%, y un incremento de aclaramiento de Fenitoína por ácido acetilsalicílico es demostrado en estudios clínicos. Hay alguna correlación entre éstos cambios y la dosis de ácido acetilsalicílico, lo cual cambia de 900 a 3,600 mg. por día. Altas dosis repetidas de ácido acetil salicílico en pacientes epilépticos son esperados a causar un pequeño declive de niveles plasmáticos de fenitoína total, pero el porcentaje relativo de Fenitoína libre estará levemente incrementado. (10,11).

En términos de efectividad de Fenitoína, cambios no significativos son esperados bajo éstas circunstancias, y la necesidad de ajustar dosis es a menudo infrecuente. (11).

#### ANTICOAGULANTES:

En algunos pacientes Bishidroxicumarina ha sido reportado que causa elevación en los niveles de Fenitoína plasmática. Warfarina y Fenindiona, sin embargo, tienden a no causar cambios en Fenitoína plasmática. Generalmente, pacientes tomando Fenitoína y anticoagulantes al mismo tiempo tolerarán bien la dosis común de Fenitoína. (11).

#### AGENTES ANTIMICROBIANOS:

##### CLORANFENICOL:

Cloranfenicol ha causado marcada elevación de niveles plasmáticos de Fenitoína en algunos pacientes y modesta elevación en otros. (11). Es probable que la necesidad de reducir dosis de Fenitoína pueda ser infrecuente en pacientes recibiendo Cloranfenicol por pequeños cursos de tratamiento, mientras que ésta posibilidad deba ser tomada en cuenta cuando se dan largos cursos de tratamiento. (11).

##### ISONIAZIDA:

Isoniazida (INH) es un inhibidor no competitivo del metabolismo de Fenitoína, como puede ser demostrado con preparaciones microsómicas. (11).

In vitro la inhibición del metabolismo de Fenitoína ocurre con concentraciones de INH en el rango terapéutico (5 ug/ml.), particularmente en aquellos individuos quienes son acetiladores lentos de INH. (11).

Las consecuencias clínicas en un paciente tomando Fenitoína e INH al mismo tiempo depende del Fenotipo de acetilador del paciente. El polimorfismo en acetiladores es controlado

por 2 autosomas alelos sobre un sólo gen: R y r, ésto permite 3 combinaciones: RR, Rr y rr junto con el hecho que 3 modos pueden ser clínicamente distinguidos.

Los acetiladores rápidos generalmente no mantienen altas concentraciones suficientemente largas para inhibir el metabolismo de Fenitoína notablemente. El grupo intermedio demuestra una modesta elevación en los niveles de Fenitoína, a la vez en los acetiladores lentos en quienes niveles de INH permanecen suficientemente altos por largo tiempo, una acumulación considerable de Fenitoína puede tener lugar. (11).

En grupos de pacientes tomando Fenitoína e INH a la vez, acumulación significante de Fenitoína e intoxicación ha sido reportado que ocurre en 10-15% de los pacientes, quienes en algunos estudios fueron identificados como acetiladores lentos. (11).

El manejo clínico, monitoreo frecuente de niveles de Fenitoína en plasma después del arranque de la terapia combinada en dosis convencionales está indicado. (11). Si los niveles plasmáticos de Fenitoína continúan aumentando, como es probable en acetiladores lentos, la dosis de Fenitoína es reducida y una nueva dosis de mantenimiento es dada basada en datos de niveles sanguíneos. La interacción INH-Fenitoína sirve como un ejemplo de como el fenotipo genético respecto a una droga determina la extensión de su interacción con otra, y aclara una razón para la susceptibilidad individual. (11).

#### SULFONAMIDAS:

Un número de Sulfonamidas bacteriostáticas incluyen Sulfadiazina, Sulfametoxazole y Sulfafenazole ha sido establecido que reducen el aclaramiento de Fenitoína y prolongan su vida media. (11).

Ha sido observado intoxicación por Fenitoína en raros pacientes durante terapia con Sulfonamida. El mecanismo parece ser inhibición del metabolismo de Fenitoína, Sulfafenazole es un potente inhibidor. (11). La necesidad de ajustar dosis de Fenitoína puede surgir durante medicación con Sulfonamidas. (11).

#### AGENTES ANTIULCÉROSOS:

#### ANTIACIDOS:

Antiácidos (hidróxido de aluminio y Magnesio y Carbonato de Calcio) ha sido establecido que reducen o mantienen bajos niveles sanguíneos de Fenitoína en algunos pacientes pero no en otros. (11).

Empíricamente ha sido probado que concentraciones bajas inexplicables de Fenitoína ocurren en pacientes quienes toman

iáculos cercanos al tiempo de ingestión de Fenitoína.

).

#### CIMETIDINA:

Ha sido establecido que Cimetidina incrementa concentraciones de Fenitoína. (11). En un estudio, una dosis de 300 mg de Cimetidina 4 veces al día causó elevación en los niveles sanguíneos en unos pocos días en 5 de 9 sujetos estudiados (11). El mecanismo de ésta interacción es inhibición del metabolismo de Fenitoína, como Cimetidina ha sido demostrado que es un inhibidor del sistema de oxidasa de función mixta que es una combinación de drogas puede ser necesario y debe ser guiado por monitoreo de niveles sanguíneos de Fenitoína.

#### OTRAS DROGAS ANTIEPILEPTICAS:

#### FENOBARBITAL:

La producción de enzimas comprometidas en la biotransformación de Fenitoína es inducida por Fenobarbital. (11). Fenobarbital también compite como un sustrato con Fenitoína por esas enzimas y causa inhibición competitiva del metabolismo de Fenitoína, como ha sido demostrado por experimentos in vitro. (11). Este doble efecto lleva a resultados variables en pacientes tomando Fenitoína y Fenobarbital al mismo tiempo. Los efectos opuestos pueden anular uno u otro o causar una elevación o caída de niveles plasmáticos de Fenitoína dependiendo sobre cual domina. Que esperar en un paciente individual dependerá de su estado de inducción por previa ingestión de la droga, la dosis de Fenitoína y Fenobarbital, y el fondo genético de el paciente.

El control genético a través de la extensión de inducción de Fenobarbital del metabolismo de otras drogas ha sido demostrado. (11).

Estudios comparando grupos de pacientes tomando Fenitoína sola y Fenitoína con Fenobarbital usualmente demuestran que inducción predomina en alguna extensión, como los niveles de Fenobarbital en la terapia combinada son usualmente algo bajos que en monoterapia. (11). Sin embargo, en pacientes individuales tomando Fenitoína, la adición de Fenobarbital puede no causar cambios o conducir a modestos declives o elevación de niveles plasmáticos de Fenobarbital. (11).

#### VALPROATO:

Valproato puede causar una caída transitoria o elevación dentro de días en los niveles plasmáticos de Fenitoína total, con un retorno a valores previos después de días o semanas. (11). En otros pacientes, la recuperación puede tomar largos

periodos de tiempo y no puede llegar a alcanzar el valor inicial. (11). Una baja de niveles es probablemente más frecuente que elevación. (11).

El mecanismo de ésta interacción es en parte competencia por los sitios de unión a proteínas plasmáticas, como ambas drogas están ligadas fuertemente. Hay evidencia que Valproato en altas concentraciones (cerca de 100 ug/ml.), reduce unión de Fenitoína de lo usual 90% a 85% o menos. (11). El incremento de la fracción libre de Fenitoína en un paciente con clara capacidad de insaturación resulta en una leve baja en los niveles totales en estado constante de Fenitoína. (11). A causa de las fluctuaciones en los niveles de Valproato durante el ciclo de 24 horas, el período de desplazamiento efectivo no puede ser grande y el claro incremento de Fenitoína es usualmente no extensivo. Elevaciones de niveles plasmáticos totales de Fenitoína pueden ocurrir en pacientes cuyo sistema de aclaramiento de Fenitoína está casi saturado; lo relevante en éste respecto es el hecho que Valproato ha sido demostrado que inhibe el metabolismo de Fenitoína in vitro. (11).

#### SULTIAME:

Sultiame, una Sulfonamida, ha causado elevaciones de niveles de Fenitoína plasmática de modestos a considerables, como llega a ser obvio dentro de días o semanas después de la adición de Sultiame a Fenitoína. La incidencia de intoxicaciones clínicas a Fenitoína también como promedio es más alta en pacientes tomando Fenitoína y Sultiame que en pacientes tomando Fenitoína sola. (11). Inhibición del metabolismo de Fenitoína es la explicación particularmente después que pudo ser demostrado que Sultiame inhibe el metabolismo de Fenitoína in vitro. (11).

#### CARBAMAZEPINA:

El efecto de Carbamazepina sobre niveles plasmáticos de Fenitoína en un paciente individual es impredecible y generalmente insignificante. (11). Un bajo efecto ha sido reportado por varios autores. Al mismo tiempo, otros autores han establecido cambios no significantes, y no obstante otros autores han establecido una leve tendencia hacia arriba. (11).

#### ROGAS PSICOTROPICAS:

#### BENZODIAZEPINAS:

El efecto de Diazepam sobre los niveles plasmáticos de Fenitoína varía entre pacientes. (11). Elevaciones de niveles de Fenitoína en algunos pacientes ha sido reportados en algunos estudios, al mismo tiempo en otros lo opuesto ha ocurrido. (11). La dosis comúnmente usada de Diazepam no causa cambios significantes en niveles plasmáticos de Fenitoína en la mayoría de pacientes.

Clordiazepóxido también ha causado acumulación de Fenitoína.

na en algunos pacientes, pero ésto ocurre como una rara excepción más bien que la regla. (11). Clonazepán puede bajar niveles plasmáticos de Fenitoína en algunos pacientes concomitante con un incremento de Para Hidroxifenilhidantoina (P-HPPH). En otros estudios Clonazepán ha sido observado que causa una elevación de niveles de Fenitoína, pero más menudo no, cambios no significantes fueron establecidos. (11).

#### FENOTIAZINAS:

Clorpromazina, Proclorperazina y Tioridazina tienden a causar acumulación de Fenitoína e intoxicación en algunos pacientes. Estos casos se presentan en individuos quienes son excepcionalmente susceptibles; no es conocido como ellos se hacen susceptibles.

En general, Fenotiazinas no causan alteraciones significativas en los niveles plasmáticos de Fenitoína en la mayoría de pacientes tomando ambas drogas. (11).

#### ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS:

En un estudio, Imipramine causó elevaciones en los niveles de Fenitoína, en otro estudio se estableció que Amitriptilina y Nortriptilina no alteraron la cinética de Fenitoína. (11). La experiencia general es que las dosis comunes de antidepresivos Tricíclicos raramente, si alguna vez, necesitan ajustar dosis de Fenitoína.

#### MISCELANEA:

#### DISULFIRAM:

Disulfiram, un conocido inhibidor enzimático, ha sido reportado que causa acumulación de Fenitoína e intoxicación en la mayoría de pacientes tomando ambas drogas. (11). El declive de niveles plasmáticos de Fenitoína es lento después que Disulfiram es descontinuado, probablemente reflejando la lenta eliminación de Disulfiram. Un estudio con voluntarios normales demostró que Disulfiram reduce aclaramiento de Fenitoína de aproximadamente 50 ml./min. a 34 ml./min. Cuando éstas dos drogas son administradas al mismo tiempo, ajustar dosis de Fenitoína es a menudo necesario.

#### ETANOL:

El uso crónico de alcohol ha sido reportado que tiende a bajar los niveles plasmáticos de Fenitoína, tal vez a través de Inducción. Elevación de niveles plasmáticos de Fenitoína, sin embargo, ha sido observado durante ingesta ocasional o moderada hasta grave de etanol. (11). Así un efecto doble es probable: Ingesta crónica puede tener un efecto inductor e ingesta aguda un efecto inhibidor. (11).

#### TOLBUTAMIDA:

Ha sido establecido que Tolbutamida baja niveles plasmáticos de Fenitoína en algunos pacientes. Una sola dosis diaria de 1000 mg. de Tolbutamida causa un pequeño declive (10%) de niveles plasmáticos totales de Fenitoína. (11).

Las bases de ésta interacción es desplazamiento de Fenitoína de sus sitios de unión por Tolbutamida.

#### AGENTES ANTINEOPLASICOS:

Reportes de casos aislados tienden a descubrir pacientes en quienes bajos niveles de Fenitoína tienden a ser atribuidos a tratamiento antineoplásico concomitante. El mecanismo para ésta manifestación permanece por ser establecido. (11).

#### CARBON:

Ha sido demostrado que Carbón activado reduce marcadamente la absorción de Fenitoína en dosis experimentales si se toma simultáneamente con Difenilhidantoína o aún horas más tarde. (11). Esto puede ser relevante en el tratamiento de pacientes con sobaesdosisíficado aguda de Fenitoína. Ha sido establecido que diversas drogas incrementan la concentración de Fenitoína, incluyen: Propranolol, Metosuximida y Progabide. Así mismo diversas drogas decrecen la concentración de Fenitoína; Diasóxido Iridoxina y ácido fólico. (11).

#### INTERACCIONES EN LAS CUALES FENITOINA ALTERA LA CONCENTRACION DE OTRAS DROGAS:

##### ANALGÉSICOS Y ANTIPIRETICOS:

La eliminación de Antipirina y Acetaminofén es facilitada por Fenitoína, talvez a través de la aceleración de su bio-transformación. (11).

##### ANTICOAGULANTES:

Ha sido demostrado que Fenitoína reduce los niveles sanguíneos de Dicumarol, conduciendo a la necesidad de incrementar dosis de éste anticoagulante. (11). Como la dosis de anticoagulantes son usualmente ajustados sobre la base del tiempo de protombina, el manejo clínico de ésta alteración se lleva a cabo normalmente sin problemas. (11).

El efecto de Warfarina ha sido establecido que es aumentado por Fenitoína. El mecanismo de ésta manifestación es poco conocido hasta la fecha. (11).

##### DROGAS CARDIACAS:

Ha sido establecido que Fenitoína reduce la vida media de Quinidina en 50% y puede ser necesario requerir un tanto

e grandes dosis de Quinidina para mantener niveles plasmáticos efectivos de la misma. El peligro potencial de ésta situación es que si Fenitoína es descontinuada, la dosis de Quinidina puede llegar a ser excesiva. (11). Inducción del metabolismo es el mecanismo probable.

Ha sido establecido que Fenitoína reduce niveles de digitoxina en algunos pacientes con modestos efectos. (11).

#### OTRAS DROGAS ANTIEPILEPTICAS:

##### ARBAMAZEPINA:

Fenitoína es un potente inductor de la biotransformación de Carbamazepina. La concentración plasmática de Carbamazepina es usualmente alta en aquellos pacientes tomando Carbamazepina más que en aquellos tomando también Fenitoína. (11). La adición de Fenitoína a menudo causa caída en los niveles de Carbamazepina aproximadamente a un medio del valor inicial en pacientes individuales. (11).

Lander y col. (1977) calculó que en sus pacientes, 15 mg./kg./día de Fenitoína causó una caída de aproximadamente 0.5 ug/ml. en los niveles plasmáticos de Carbamazepina. Las concentraciones plasmáticas de epóxido de Carbamazepina pueden permanecer incambiables o sufrir una pequeña alza o caída. Sin embargo no ha sido aclarado completamente si el mecanismo de ésta interacción es una conversión incrementada a el epóxido de Carbamazepina o aceleración de alguna otra vía de biotransformación. (11). Si se desea mantener concentraciones plasmáticas óptimas de Carbamazepina, ajustar dosis de la misma puede ser necesario. (11).

##### ETOSUXIMIDA:

Fenitoína eleva los niveles de el metabolito farmacológicamente activo (N-desmetilmertosuximida) de Metosuximida durante medicación combinada. (11).

##### ENOBARBITAL:

Ha sido reportado que Fenitoína puede causar una elevación en los niveles plasmáticos de Fenobarbital en algunos pacientes. Una caída de niveles plasmáticos de Fenobarbital ha sido notada en algunos pacientes después que Fenitoína es descontinuada. En la mayoría de pacientes, sin embargo, Fenitoína no causa cambios significativos de niveles plasmáticos de fenobarbital y la necesidad de ajustar dosis a causa de ésta interacción es infrecuente. El mecanismo es probablemente inhibición competitiva. (11).

## IMIDONA:

Fenitoína induce la biotransformación de Primidona. La proporción de Fenobarbital derivado de Primidona sobre misma en el plasma de pacientes tomando Primidona sola usualmente es de 1.5 a 2.5, pero aumenta a 4 ó por encima. Fenitoína es agregado a la medicación. (11).

Teóricamente, la inhibición de la eliminación de Fenobarbital puede también jugar un papel en ésta interacción, o menos en algunos pacientes. (11).

## TEROIDES:

### CONTRACEPTIVOS:

En algunas pacientes epilépticas tomando drogas antiepilépticas, incluyendo Fenitoína, fallo de contraceptivos ha sido reportado. (11). Ha sido postulado que Fenitoína puede inducir el metabolismo de esteroides sintéticos. La extensión de éste fenómeno, sin embargo, aparentemente varía considerablemente entre individuos y cambios marcados son la excepción que la regla, desde que numerosas pacientes epilépticas han mantenido protegidas por contraceptivos orales. (11).

### Dexametasona:

Fenitoína induce el metabolismo de Dexametasona, Prednisona y Metilprednisolona en alguna extensión, lo cual puede influenciar en los requerimientos de dosis de éstos agentes. (1).

### SCELANEA:

Fenitoína reduce la absorción de Furosemida, aunque la reducción en la efectividad de Furosemida en el riñón puede también tener lugar. (11).

Fenitoína reduce la vida media de Misonidazole y acelera su demetilación. Esta puede ser una interacción clínicamente útil lo cual reduce neurotoxicidad mientras no disminuyan los efectos útiles de Misonidazole. (11). Otras drogas cuyo metabolismo puede ser inducido por Fenitoína incluyen Doxiciclina, Nortriptilina, Lidocaina, Hexobarbital, Quinina, Disopiramida, Vitamina D3, ácido fólico, y Piridoxina. (11).

## USOS TERAPEUTICOS

Las principales indicaciones son convulsiones primarias secundariamente generalizadas, y epilepsia parcial simple compleja. (10).

Algunos casos de neuralgia del Trigémino y afines responden bien a la Fenitoína, pero la Carbamazepina es el agente de elección. (10,16).

### CARBAMAZEPINA

La carbamazepina es un derivado del Iminoestilbeno con grupo Carbamilo en la posición cinco; esta fracción es esencial para una actividad antiepileptica potente. (16). Tiene relación química con los antidepresivos tricíclicos y considera-ble superposición con la estructura tridimensional de la Fenitoína. (16).

#### **MECANISMO DE ACCION:**

Las acciones electrofisiológicas y bioquímicas responsables de los efectos anticonvulsivos de la Carbamazepina son desconocidos. (16). Sin embargo, se supone que el mecanismo es similar al de la Fenitoína. (5,16).

#### **ABSORCION, DISTRIBUCION, BIOTRANSFORMACION Y EXCRECION:**

La Carbamazepina se absorbe lentamente después de su administración oral, pero con gran variabilidad individual, las concentraciones plasmáticas máximas se observan 2 a 6 horas después de la ingestión oral, y se liga en 80% a las proteínas plasmáticas. (10,16). La vida media de la droga en el plasma es de 20 horas después de administración crónica. (10,16). El metabolismo de Carbamazepina se lleva a cabo en el hígado, dando como resultado la producción del metabolito 10, 11 epóxido, el cual también tiene actividad anticonvulsiva aunque vida media más breve, de unas 5 a 8 horas. (10,11,16,18). Menos del 1% de la carbamazepina se recupera en la orina en forma del compuesto original o del epóxido. El metabolismo continúa hasta la Carbamazepina 10, 11 dihidróxido y la subsiguiente conjugación conocido glucoaónico. (16).

#### **TOXICIDAD:**

Los efectos tóxicos dependientes de la dosis incluyen: diplopía, somnolencia, ataxia, náuseas, vómitos, visión borrosa y vértigos. (10,11). Efectos colaterales idiosincráticos incluyen: rash, ictericia, edema, anemia aplástica, síndrome de Stevens-Johnson, fotosensibilidad, lupus eritematoso sistémico. (10,16).

#### **DOSIS:**

La dosis puede ser incrementada lentamente al iniciar el tratamiento. Es importante iniciar con 100 mg. y subir la dosis de 100 mg. cada 2 días hasta que la dosis total hallada alcanzada. (10). La dosis es de 10-20 mg/kg. de peso corporal, administrada en 2 ó 3 dosis diarias. (10, 16).

#### **CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE LA DROGA:**

No existe una relación simple entre la dosis de Carbamazepina y las concentraciones de la droga en el plasma. (16).

Las concentraciones terapéuticas se estiman en 6 a 8 ug/ml. aunque existen considerables variaciones (5,16). Los efectos secundarios atribuibles al SNC son frecuentes en concentraciones de 8.5 a 10 ug/ml. (16).

Es conocido que niveles de Carbamazepina en plasma demuestran amplias fluctuaciones durante el intervalo de dosificación, principalmente como un resultado en la eliminación metabólica rápida. (18). Ha sido sugerido que oscilaciones diurnas en concentración plasmática de Carbamazepina pueden explicar la ocurrencia de efectos laterales intermitentes diplopía y nistagmo, que son frecuentemente observados en pacientes tratados con la droga. (16). Varios factores, sin embargo, pueden complicar la relación entre niveles plasmáticos de Carbamazepina y efectos tóxicos y/o terapéuticos. Uno de éstos puede estar representado por la presencia de el metabolito 10, 10 epóxido, el cual demuestra actividad anticonvulsiva en animales y se encuentra en alta concentración en el plasma de pacientes recibiendo terapia crónica con Carbamazepina. (18).

En estudios tempranos, ha sido reportado que los niveles de Carbamazepina en saliva se correlacionan con la concentración libre en plasma, sugiriendo que la medida de Carbamazepina en saliva puede proveer una alternativa no invasiva apropiada para monitorizar terapia en los pacientes. (18). Sin embargo, evidencia reciente sugiere que niveles en saliva no proveen una puntual correlación con los niveles libres en plasma de Carbamazepina. (18). En un estudio los niveles de Carbamazepina en saliva fueron más altos que niveles libres en plasma y la correlación entre ellos fue demasiado pobre para tener algún valor predictivo. (18).

#### INTERACCIONES CON DROGAS:

Las interacciones reportadas entre Carbamazepina y otras drogas implican principalmente parámetros farmacocinéticos. La biotransformación de Carbamazepina es inducible más bien que inhibible; la autoinducción más bien como la inducción del metabolismo de otras drogas ocurre. (11). Puesto que no está extensamente unida a proteínas plasmáticas interacciones de desplazamientos de unión a sitios de proteínas no son prominentes.

#### INTERACCIONES CAUSANDO ALTERACIONES DE CONCENTRACION DE CARBAMAZEPINA:

##### PROPOXIFENO:

Propoxifeno eleva los niveles sanguíneos de Carbamazepina en pacientes epilépticos mientras que concentraciones de epóxido de Carbamazepina declinan algo. (11). Las elevacio

nes son principalmente moderadas y, con el uso esporádico de Propoxifeno, acumulación de Carbamazepina de significado clínico es probablemente infrecuente.

#### CIMETIDINA:

Un inhibidor del sistema oxidasa de función de unión hepática, ha sido establecido que eleva niveles de Carbamazepina en algunos pacientes. Como la ingesta de Cimetidina puede continuar por períodos prolongados en algunos pacientes con úlcera péptica, acumulación clínicamente significativa de Carbamazepina es posible. (11).

#### ANTIBIOTICOS:

Troleandomicina, un macrólido es usado en Europa, cuando es dado con Carbamazepina, ha sido reportado que induce síntomas de, toxicidad por Carbamazepina, como somnolencia, vahídos de confusión, diplopía, disturbio de equilibrio, náusea, vómitos y secreción inapropiada de hormona antidiurética. En muchos de los casos, los síntomas aparecen dentro de 24 horas de iniciar terapia con Troleandomicina y se resuelven de 48 a 72 horas después de su descontinuación. (2, 11).

Eritromicina es un antibiótico macrólido que es estructuralmente similar a Troleandomicina. (2). Cuando es dado concurrentemente con Carbamazepina, Eritromicina ha sido reportado que produce un cuadro clínico de toxicidad por Carbamazepina en niños. (2,11). Desafortunadamente, muchos de los reportes no documentan la concentración en plasma de Carbamazepina antes, durante y después de la administración de Eritromicina. (2). Solamente documentan que la concentración en plasma de Carbamazepina asciende a niveles tóxicos durante el uso de Eritromicina y bajan rápidamente a el rango terapéutico dentro de 24 horas de descontinuar su uso. (2). Ashton y col. demostraron la ocurrencia de secreción inadecuada de hormona antidiurética durante toxicidad por Carbamazepina en una mujer quien tomó Carbamazepina 500 mg. tres veces diarias; la paciente también estaba tomando eritromicina 500 mg. 4 veces al día, pero la interacción no fue sospechada. (2).

Carbamazepina es metabolizada casi enteramente por el sistema enzimático microsomal hepático. (2). Es posible que Eritromicina interfiera en el metabolismo de Carbamazepina a través de unión competitiva al citocromo p-450, una monooxigenasa necesaria para oxidación de Carbamazepina oral fue bajo en la presencia de Eritromicina, resultando en alta concentración plasmática de Carbamazepina. (2). La administración de Eritromicina a prescripciones comunes, cuando es dado concurrentemente con Carbamazepina, puede resultar en

marcada elevación en los niveles plasmáticos de Carbamazepina y resultar en síntomas de toxicidad incluyendo secreción inapropiada de hormona antidiurética. (2). Ambas Carbamazepina y Eritromicina son drogas extensamente usadas. Su interacción adversa puede resultar en complicaciones potenciales serias que deberán ser reconocidas. Monitorizar niveles de Carbamazepina y electrolitos séricos puede ser necesario durante la concurrente administración de ambas drogas. (2). Dosis de Carbamazepina deben ser ajustadas o un antibiótico alternativo deberá ser usado.

#### ISONIAZIDA:

Ha sido establecido que INH causó signos de intoxicación por Carbamazepina en 10 de 13 pacientes cuando fue dada profilácticamente en una institución (Valsany y Cooper, 1982). (11). En otro reporte, INH causó elevación de niveles de Carbamazepina en unos pacientes pero en otros no (Block, 1982). (11).

#### NICOTINAMIDA:

Dada en dosis altas fue establecido que incrementa niveles sanguíneos de Carbamazepina. (11). Puesto que Nicotinamida tiene modesta actividad antiepiléptica por si misma, tal combinación podría ser beneficiosa en el control de algunos pacientes. (11). La elevación de niveles sanguíneos de Carbamazepina es a través de la inhibición de su metabolismo por Nicotinamida. (11).

Otras drogas antiepilépticas generalmente no causan acumulación de Carbamazepina. En algunos estudios, elevación de niveles Carbamazepina. En algunos estudios, elevación de niveles de Carbamazepina por Valproato fué reportada pero un alto número de estudios fracazaron en encontrar efectos significativos. (11). Por otra parte, Fenobarbital, Fenitoína, Primidona, Etosuximida, y Clonacepam inducen el metabolismo de Carbamazepina en alguna extensión, resultando en una baja en la concentración del compuesto original con un incremento en la proporción de metabolitos epóxido y diol. El más efectivo inductor parece ser Fenitoína; Lander y col (1971-1977) observaron que cada 1 mg/kg. de Fenitoína causó un declive de 0.5 ug/ml. en los niveles de Carbamazepina. (11).

#### INTERACCIONES EN LAS CUALES CARBAMAZEPINA CAUSA CAMBIOS EN LA CONCENTRACION DE OTRAS DROGAS:

Ha sido establecido que el metabolismo de Warfarina aumenta cuando se da con Carbamazepina con una concomitante baja de el efecto anticoagulante. (11). Regulación de la terapia anticoagulante bajo monitoreo continuo por medio del tiempo

protombina ayuda, para evitar consecuencias clínicas de esta interacción. El antibiótico Doxiciclina (pero no las Tetraciclinas) es eliminada en una proporción acelerada por pacientes tomando Carbamazepina. (11).

#### OTROS ANTICONVULSIVANTES:

Carbamazepina tiene un modesto efecto sobre Fenitoína, con moderado declive aunque pueden no haber cambios. (11). Una caída en los niveles de Primidona en algunos pacientes y un aumento en otros a causa de Carbamazepina ha sido observado. Un efecto leve sobre niveles plasmáticos de Valproato en menor extensión sobre niveles de Clonacepám y Etosuximida ha sido observado en algunos pacientes. El efecto inducido sobre el metabolismo de otros anticonvulsivantes por carbamazepina son usualmente fáciles de demostrar en estudios con Voluntarios. (11).

#### USOS TERAPEUTICOS:

La Carbamazepina es útil en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, sola o combinada con crisis tónico-clónica generalizadas. (16). Cuando se emplea es necesario vigilar la función renal, hepática y de la médula ósea. (10,16). La Carbamazepina es el tratamiento de elección en el tratamiento de la neuralgia de trigémino y del glosofaringeo, en las cuales se obtiene una mejoría continua de proximadamente el 70%. (11).

## MATERIAL Y METODOS

Nuestra casuística consta de 40 pacientes, los cuales asisten a la consulta externa de adultos del servicio de Neurología del Hospital General San Juan de Dios.

Los pacientes fueron seleccionados utilizando como criterios:

1. El diagnóstico de epilepsia, el cual fue hecho clínicamente.
2. Que tuvieran como tratamiento fenitoína (hidantín), carbamazepina (tegretol) y fenobarbital, ya sea como mono o multiterapia.

Se tomaron las siguientes variables: edad, sexo, dosis total diaria de las drogas anticonvulsivantes (mg/día), tiempo de tomar medicación, otros medicamentos ingeridos, incidencia de crisis convulsivas (se tomaron como asintomáticos aquellos pacientes que no habían tenido convulsiones por lo menos 3 meses antes de la toma de la muestra sanguínea) y concentración sérica de fenobarbital, fenitoína y carbamazepina (ug/ml.).

Los rangos séricos que se tomaron como terapéuticos de las drogas anticonvulsivantes fueron: fenobarbital=15-40 ug/ml., fenitoína=10-20 ug/ml. y carbamazepina=6-8 ug/ml. (5, 8, 9, 16). La determinación de niveles séricos de drogas anticonvulsivantes se efectuó por medio del método analítico de "inmunoensayo Fluorecente" el cual se basa en la determinación cuantitativa de drogas anticonvulsivas en suero o plasma". (7, 8, 9).

Se usó el principio de unión competitiva de proteína, para medir la concentración sérica o plasmática. Fenobarbital, fenitoína o carbamazepina son marcados con un derivado del sustrato fluorogénico Unbellifenil -BD Galactósido o FDR. Este reactivo fluorogénico del fenobarbital, fenitoína o carbamazepina no fluoresce en condiciones de ensayo; sin embargo, la hidrólisis catalizada por B. Galactósido convierte el producto en fluorescente. Cuando el anticuerpo de fenobarbital, fenitoína o carbamazepina reacciona con el FDR, es virtualmente inactivo como sustrato por el B. Galactósido. La unión competitiva se coloca junto con una cantidad constante de FDR, una cantidad limitada para el anticuerpo de los anticonvulsivantes y la muestra clínica conteniendo fenobarbital, fenitoína y carbamazepina.

ASÍ PARA EL FENOBARBITAL

FDR + ANTICUERPO  
+  
FENOBARBITAL  
(ANTICUERPO/FDR)  
+  
(ANTICUERPO/FENOBARBITAL)

Se produce fluorescencia en proporción a la concentración de anticonvulsivantes en la muestra.

El fenobarbital en la muestra compite con el FDR por sitios de unión al anticuerpo. El FDR no ligado es hidrolizado por el B. Galactósido para producir el producto fluorescente.

Por lo tanto desde aquí el procedimiento fluorescente es proporcional a la concentración de la droga anticonvulsiva que se desea analizar en la muestra. La intensidad de la fluorescencia relaciona la concentración de droga anticonvulsiva en la muestra por medio de un calibrador. (7,8,9).

REQUERIMIENTOS:

Concentración Buffer 1 botella  
el Buffer, contiene 2%w/vsodio.  
o como preservativo (25ml/botella)

Concentración de anticuerpo/enzima reactiva (AER) 1 botella  
galactosido y antisuero para anticonvulsivantes  
conejo y cabra.

Plantea especifica del antisuero se indica sobre la caja.  
tiene bicine buffer con 0.1%w/vsodio ácido como preservativo (5ml/botella).

Reactivos Fluorogénicos de Fenobarbital (FDR) 1 botella  
galactosido-umbelliferone-Fenobarbital, Fenitoína  
carbamazepina, conjugada en forma de buffer con sur-

ante y 0.1%w/vsodio ácido como preservativo.

Calibrador de Fenobarbital, Fenitoína o Carbamazepina 5 botella  
convulsivante en suero humano normal

negativo por una tercera generación de prueba)  
0.1%w/vsodio ácido como preservativo.

Concentración exacta (0,10,20,40 y 60 ug/ml) aparece  
botella  
(botella).

Solución para ajustar el rango 1 botella  
4-oxocumarina-3-N- (2-hidroxietil)  
xamida en forma de buffer con 0.1%w/vsodio  
como preservativo (7,8,9).

CUADRO No. 1  
DATOS GENERALES DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS

Pacientes (No)	Edad (Años)	Sexo	Diagnóstico	Tiempo de Tomar Anticonvulsivante (en meses)
1	18	M	EGTC	12
2	47	F	EGTC	14
3	18	F	EGTC	27
4	19	F	EGTC	40
5	22	F	EGTC	22
6	30	F	EGTC	72
7	24	M	EGTC	24
8	40	F	EGTC	37
9	19	M	EGTC	14
10	24	F	EGTC	18
11	40	M	EGTC	14
12	25	M	EGTC	17
13	20	F	EGTC	25
14	34	M	EGTC	8
15	64	F	EGTC	14
16	16	F	EGTC	7
17	25	F	EGTC	47
18	17	M	EGTC	36
19	20	F	EGTC	28
20	41	M	EGTC	18
21	40	M	EGTC	16
22	23	M	EGTC	102
23	29	F	EGTC	18
24	34	M	EGTC	16
25	37	M	EGTC	22
26	20	M	EGTC	9
27	28	F	EGTC	30
28	30	F	ELT	16
29	38	M	ELT	11
30	20	M	EGTC	17
31	38	M	EGTC	17
32	27	M	ELT	37
33	22	F	ELT	24
34	27	F	ELT	23
35	45	F	ELT	41
36	23	M	ELT	40
37	50	M	ELT	130
38	40	M	EGTC	90
39	34	F	EGTC	39
40	29	M	EGTC	132

EGTC = EPILEPSIA GENERALIZADA TONICO-CLONICA

ELT = EPILEPSIA DEL LOBULO TEMPORAL

## CUADRO No. 2

## DOSIS ORAL DE FENOBARBITAL VRS. CONCENTRACION SERICA

Paciente (Nos.)	Fenobarbital (mg./día)	Otros Medicamentos Ingeridos	Concentración Sérica de Fenobarbital (ug./ml.)
1	200	---	8
2	300	---	15.5
3	200	---	12
4	200	---	25
5	200	---	21.5
6	200	---	21
7	200	---	13.5
8	100	---	5
9	200	---	15
10	200	---	10
11	200	Fenitoína 100 mg.	15
12	150	Fenitoína 300 mg.	20
13	200	---	8
14	200	---	8.5

RANGO TERAPEUTICO = 15-40 ug/ml.

CUADRO No. 3

DOSIS ORAL DE FENITOINA VRS. CONCENTRACION SERICA

Paciente (No.)	Fenitoína (mg/día)	Otros Medicamentos Ingeridos	Concentración Sérica (ug./ml.)
15	200	-----	4
16	300	Valproato 250 mg.	15.5
17	300	-----	30
18	300	-----	21.5
19	300	-----	18.5
20	300	-----	15
21	300	-----	13.5
22	300	-----	18
23	300	Fenobarbital 300 mg.	9
24	300	Fenobarbital 150 mg.	6
25	300	-----	25
26	300	-----	14
27	300	-----	15

RANGO TERAPEUTICO = 10-20 ug/ml.

## CUADRO No. 4

## DOSIS ORAL DE CARBAMAZEPINA VRS. CONCENTRACION SERICA

paciente No.)	Carbamazepina (mg./día)	Otros Medicamentos Ingeridos	Concentración Sérica (ug./ml.)
28	350	-----	10
29	300	-----	10
30	200	-----	10
31	200	Fenitoína 200 mg.	3
32	200	-----	3
33	300	-----	12
34	300	-----	5
35	300	-----	8
36	300	-----	4.1
37	300	-----	10
38	300	-----	4.1
39	300	-----	10
40	400	-----	13

RANGO TERAPEUTICO = 6-8 ug./ml.

## CUADRO No. 5

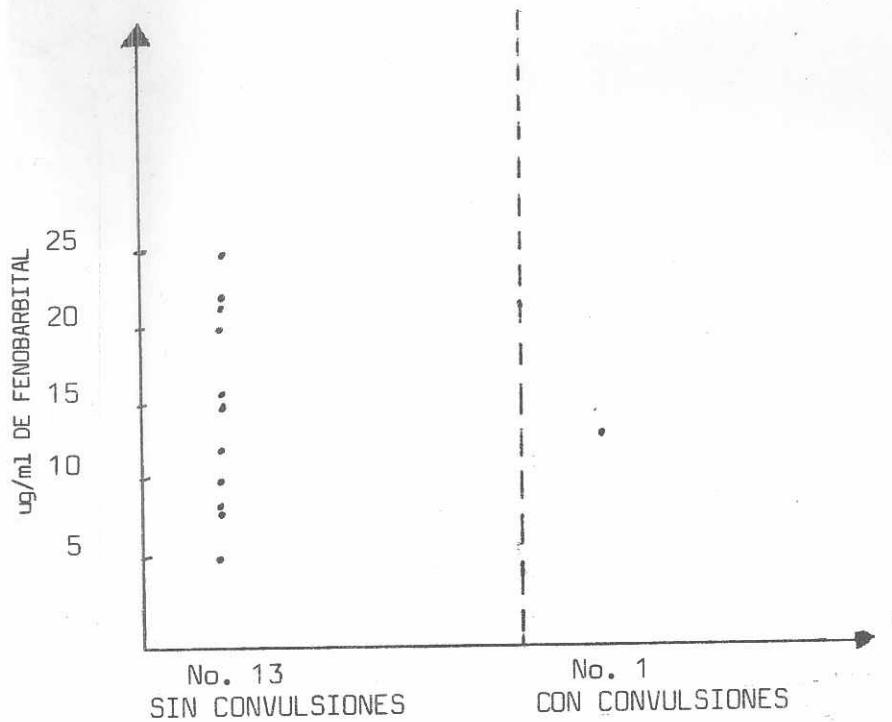
CONCENTRACION SANGUINEA DE FENOBARBITAL VRS.  
EVOLUCION CLINICA

Paciente (No.)	Concentración sérica (ug/ml.)	Evolución Clínica
1	8	Asintomático
2	15.5	Asintomática
3	12	Asintomática
4	25	Asintomática
5	21.5	Asintomática
6	21	Asintomática
7	13.5	C/Convulsiones
8	5	Asintomática
9	15	Asintomático
10	10	Asintomática
11	15	Asintomático
12	20	Asintomático
13	8	Asintomática
14	8.5	Asintomática

/CONVULSIONES = CON CONVULSIONES

ANCHO TERAPEUTICO = 15-40 ug/ml.

GRAFICA No. 1  
RELACIONES ENTRE LOS NIVELES SANGUINEOS  
DE FENOBARBITAL Y EVOLUCION CLINICA



FUENTE: Datos del cuadro No. 5

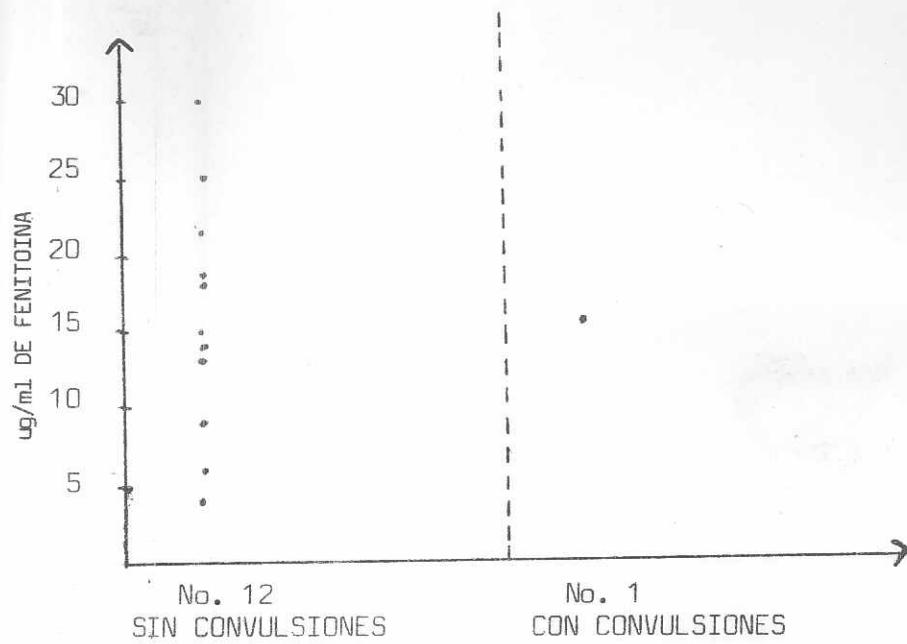
## CUADRO No. 6

## CONCENTRACION SANGUINEA DE FENITOINA VRS. EVOLUCION CLINICA

Paciente (No.)	Concentración sérica (ug./ml.)	Evolución Clínica
15	4	Asintomática
16	15.5	C/Convulsiones
17	30	Asintomática
18	21.5	Asintomático
19	18.5	Asintomática
20	15	Asintomático
21	13.5	Asintomático
22	18	Asintomático
23	9	Asintomática
24	6	Asintomático
25	25	Asintomático
26	14	Asintomático
27	15	Asintomática

RANGO TERAPEUTICO = 10-20 ug/ml.

GRAFICA No. 2  
RELACIONES ENTRE LOS NIVELES SANGUINEOS  
DE FENITOINA Y EVOLUCION CLINICA



FUENTE: Datos del cuadro No. 6

## CUADRO No. 7

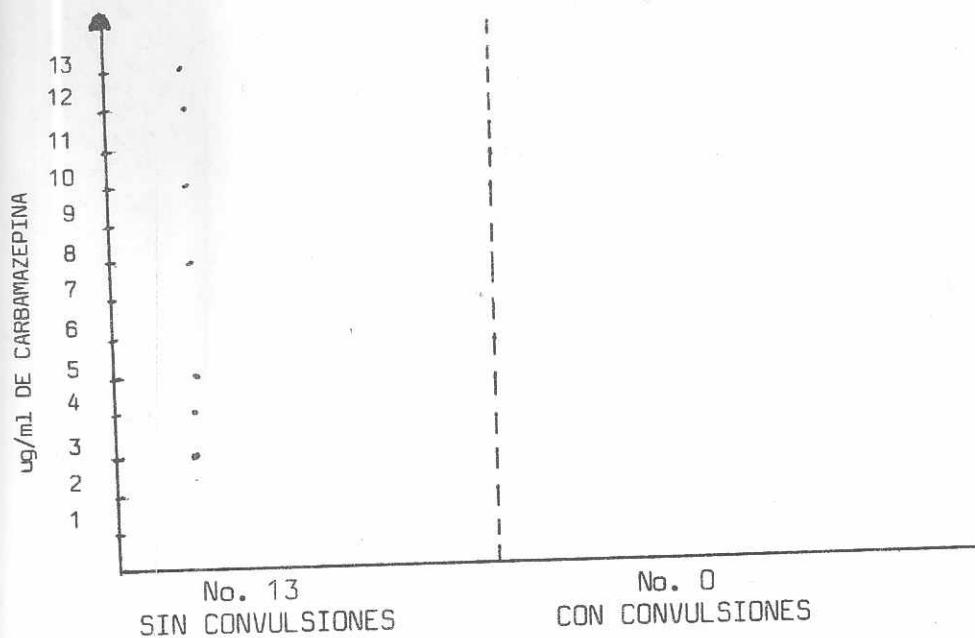
CONCENTRACION SANGUINEA DE CARBAMAZEPINA VRS.  
EVOLUCION CLINICA

Paciente No.)	Concentración Sérica (ug/ml.)	Evolución Clínica
8	10	Asintomática
9	10	Asintomático
0	10	Asintomático
1	3	Asintomático
2	3	Asintomático
3	12	Asintomática
4	5	Asintomática
5	8	Asintomática
6	4.1	Asintomático
7	10	Asintomática
8	4.1	Asintomático
9	10	Asintomática
0	13	Asintomático

D TERAPEUTICO = 6-8 ug/ml.

GRAFICA No. 3

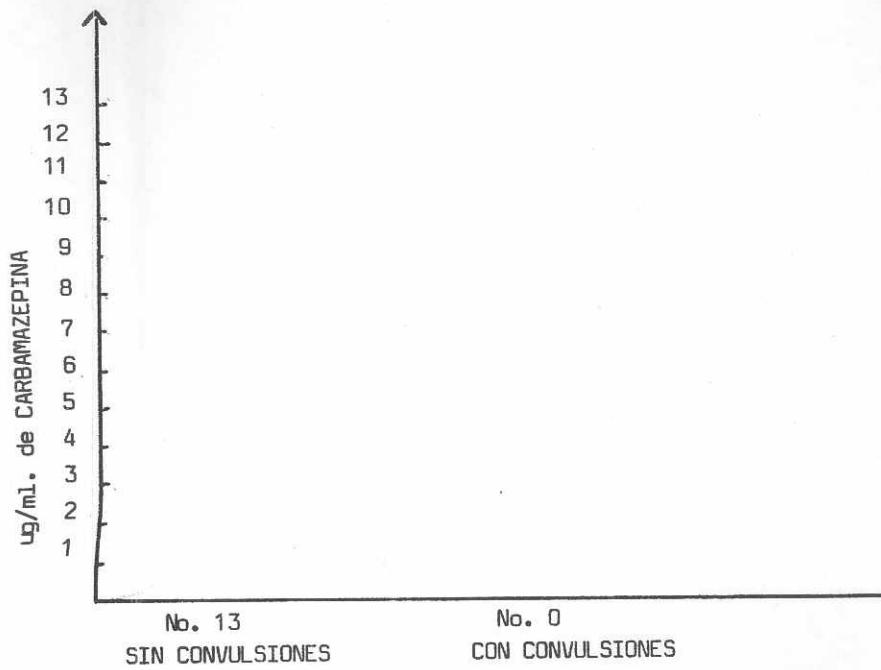
## RELACION ENTRE LOS NIVELES SANGUINEOS DE CARBAMAZEPINA Y EVOLUCION CLINICA



FUENTE: Datos del Cuadro No. 7

GRAFICA No. 3

RELACIONES ENTRE LOS NIVELES SANGUINEOS DE CARBAMAZEPINA  
Y EVOLUCION CLINICA



FUENTE: Datos del Cuadro No. 7

## ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

### CUADRO No. 1

Este cuadro muestra los datos generales más importantes de los 40 pacientes que integraron nuestra casuística, se debe observar la edad de cada uno de ellos y, en donde el promedio de la misma fue de 29 años. Asimismo el 50% consta de pacientes que pertenecen al sexo femenino (F) y el 50% al sexo masculino (M). El diagnóstico que predominó fue de epilepsia generalizada tónico-clónica (EGTC) con 32 casos seguida de epilepsia del lóbulo temporal con 8 casos. En donde se indica el tiempo de tratamiento de la epilepsia en donde hubo una predominancia de pacientes crónicamente tratados con drogas anticonvulsivas.

### CUADRO No. 2

En este cuadro aparecen los 14 pacientes a quienes se efectuó determinación sérica de fenobarbital con sus respectivas dosis de la droga (mg/día) y otros medicamentos ingeridos por la posibilidad de algunas interacciones medicamentosas. Se muestra algo muy importante, la gran variabilidad individual en los niveles sanguíneos a pesar de que muchas estaban recibiendo la misma dosis. Esto concuerda con muchos reportes, debido a la autoinducción metabólica de la droga. (1,5,6,16). Los pacientes 1,3,7,8,10,13 y 14 (50%) presentaron niveles séricos subterapéuticos de fenobarbital (rango terapéutico 15-40 ug/ml.). Los pacientes 2,4,5,6, 11 y 12 (50%) presentaron niveles séricos dentro del rango terapéutico. En los pacientes 11 y 12 quienes estaban recibiendo 100 y 300 mg. de fenitoína respectivamente los valores de fenobarbital sérico no sufrieron ningún cambio, como ha sido reportado por varios autores que fenitoína puede causar elevación o descenso en los niveles de fenobarbital sérico. (1,16).

### CUADRO No. 3

En este cuadro aparecen los siguientes 13 pacientes con sus respectivas dosis de fenitoína oral, otros medicamentos ingeridos y concentración sérica de fenitoína. Nuevamente encontramos con la variabilidad interindividual en los niveles séricos a pesar de la similitud en la dosis ingerida que nosotros atribuimos a la rapidez a como los pacientes metabolizan la droga. Los pacientes 16,19,20,21,22,26,27 (3%) presentan valores séricos de fenitoína dentro del rango terapéutico (10-20 ug/ml.), los pacientes 15,23 y 24 (21%) presentan valores séricos por abajo del rango terapéutico y los pacientes 17, 18 y 25 (21%) sus valores séricos se

encontraron por arriba del rango terapéutico. El paciente 16 a pesar de recibir Valproato presenta nivel sanguíneo óptimo, ya que como ha sido descrito por varios autores los valores séricos de fanitoína pueden aumentar o disminuir cuando se usa concomitante con Valproato, aunque lo más probable es una baja. (11,16).

Por último, los pacientes 23 y 24 a quienes se les estaba administrando 300 y 150 mg. de fenobarbital presentaron valores séricos subterapéuticos, esto lo atribuimos a interacciones medicamentosas entre ambas drogas; que como es sabido fenitoína compite con fenobarbital por las enzimas metabolizadoras hepáticas lo cual puede llevar a un ascenso o descenso de ambas drogas (11).

#### CUADRO No. 4

En este cuadro aparecen los últimos pacientes tomando Carbamazepina con sus respectivos valores séricos y otros medicamentos ingeridos. Si tomamos en cuenta que el rango terapéutico de Carbamazepina es de 6-8 ug/ml. nos encontramos que los pacientes 28,29,30,33,37,39 y 40 (53.8%) mantuvieron niveles por arriba de los considerados terapéuticos. Por otro lado los pacientes 31,32,34,36 y 38 (38%) presentaron niveles subterapéuticos. Nuevamente nos encontramos con que a pesar de dosis similares en la mayoría de pacientes estos presentaron concentraciones séricas variables.

#### CUADRO No. 5

En este cuadro se presentan las concentraciones sanguíneas de fenobarbital correlacionadas con la evolución clínica de los 14 pacientes. En este cuadro se presenta una situación controvertida ya que los pacientes 1,3,8,10,13,14 (50%) a pesar de presentar niveles séricos subterapéuticos se encontraron asintomáticos. Solamente el paciente No. 7 en quien se encontró 13.5 ug/ml. de fenobarbital sérico presentó convulsiones, los restantes 42% se encontraron asintomáticos dentro del rango considerado como terapéutico.

#### GRAFICA No. 1

En la gráfica 1 se describe la correlación entre concentración sérica de fenobarbital y la incidencia de convulsiones, considerándose sin convulsiones o asintomáticos los pacientes que no presentaron manifestación clínica en un período no menor de 3 meses, que corresponde a 13 pacientes y, en crisis convulsiva, cuando estas se reportaban en un período de tres meses anterior a la toma de la muestra sanguínea; esto ocurrió en un paciente. Estas circunstancias nos señalan una situación controvertida, pues a pesar de niveles séricos bajos de fenobar-

ital en el 50% de los pacientes, éstos se consideraron asintomáticos. Mientras que el 42% de pacientes se mantuvieron sin convulsiones pero dentro del rango terapéutico. En este grupo solo un paciente aún dentro del rango terapéutico presentó convulsiones.

#### CUADRO No. 6

En este cuadro aparecen los 13 pacientes tomando Fenitoína con sus respectivas concentraciones séricas y evolución clínica. Muestra que el paciente No. 16 a pesar de mantenerse en el rango terapéutico presentó convulsiones, por otro lado los pacientes 15, 13 y 24 a pesar de niveles subterapéuticos no encontraron asintomáticos lo que corresponde al 23%. Nuevamente nos encontramos con el amplio rango en los pacientes asintomáticos.

#### GRÁFICA No. 2

Esta gráfica muestra que de los 13 pacientes tomando fenitoína 12 se mantuvieron asintomáticos, de éstos; el 46% dentro del rango terapéutico el 23% abajo del rango considerado como terapéutico y el 23% por arriba del rango terapéutico en este grupo un paciente aún dentro del rango considerado como terapéutico presentó convulsiones.

#### CUADRO No. 7

Muestra al último grupo de pacientes tomando Carbamazepina y en donde se observa que el 100% de pacientes se mantuvieron asintomáticos, 38% con niveles subterapéuticos, 7.6% con niveles terapéuticos y el 53% con niveles por arriba de los considerados como terapéuticos. Esto concuerda con lo dicho por muchos autores como una variación amplia en el rango terapéutico (1,5,6,16).

#### GRÁFICA No. 3

Esta gráfica muestra que de los 13 pacientes tomando carbamazepina el 100% se mantuvieron asintomáticos, de éstos el 53% por arriba del rango terapéutico, el 38% por abajo del rango terapéutico y el 7.6 dentro del rango considerado como terapéutico.

### CONCLUSIONES

Al final de nuestra investigación concluimos que:

1. El diagnóstico que predominó en el presente estudio fue el de Epilepsia generalizada tónica-clónica en el 80% de pacientes, seguida de Epilepsia del lóbulo temporal en el 20% de pacientes.
2. Con respecto a la relación entre dosis de anticonvulsivantes y niveles séricos, y en base al presente estudio podemos concluir que: Pacientes con epilepsia tomando dosis similares de Fenobarbital presentaron una variación individual en los niveles séricos encontrados, lo cual también ocurrió en los pacientes tomando tanto Fenitoína como Carbamazepina.
3. En nuestro estudio no existió un rango terapéutico en los niveles séricos de fenobarbital, fenitoína y carbamazepina; ya que el 50% de los pacientes tomando fenobarbital se mantuvieron asintomáticos por abajo del rango considerado como terapéutico mientras que los restantes (42%) se mantuvieron asintomáticos por arriba de dicho rango. Con respecto a fenitoína el 23% se mantuvieron asintomáticos por abajo del rango considerado como terapéutico, el 46% se mantuvieron asintomáticos dentro de dicho rango y el 23% se mantuvieron asintomáticos por arriba de dicho rango. Por último, el 38% de los pacientes tomando carbamazepina se mantuvieron asintomáticos por abajo del rango considerado como terapéutico el 53% estuvieron asintomáticos por arriba de dicho rango, y el 7.6% se mantuvo asintomático dentro del rango normal terapéutico.

## RECOMENDACIONES

Consideramos importante señalar como perspectivas a este estudio:

- La cuantificación de niveles séricos de drogas anticonvulsivas por lo menos cada 6 meses a todos los pacientes con Síndrome convulsivo que acuden periódicamente a la consulta externa en busca de servicios médicos.

Si el control convulsivo es alcanzado con niveles abajo de los considerados como terapéuticos, no hay necesidad de incrementar la dosis. Similarmente, si el control convulsivo no es logrado con niveles arriba del rango sérico terapéutico, la dosis de la droga puede todavía ser incrementada hasta que el control es logrado o hasta que ocurran signos de toxicidad.

Individualizar la farmacoterapia, estableciendo modelos farmacocinéticos individuales; así mismo como llevar a cabo la cuantificación de drogas antiepilépticas en saliva y sangre simultáneamente, con el objeto de conocer la concentración libre, la unida a las proteínas y la concentración total sanguínea. Todo lo cual nos ofrecerá medios más exactos para valorar la eficacia de la farmacoterapia en pacientes epilépticos.

## RESUMEN

Siendo la epilepsia el más frecuente e importante de los desórdenes convulsivos, y debido a que a éstos pacientes se les dosifica niveles sanguíneos de las drogas anticonvulsivantes más frecuentes empleadas, nos vimos en la necesidad el presente trabajo de investigación, se presentan los resultados del presente estudio realizado en 40 pacientes epilepticos que acuden periódicamente al servicio de Neurología del Hospital General San Juan de Dios. Los objetivos básicos fueron determinar los valores séricos de drogas anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital y carbamazepina). Determinar rango terapéutico Vrs. respuesta clínica. Dar a conocer la relación dosis de anticonvulsivantes y niveles séricos. Las muestras clínicas se analizaron por el método de inmunoensayo fluorescente. De acuerdo a los hallazgos encontrados, se describe que el 50% de los pacientes tomando fenobarbital se mantuvieron asintomáticos por abajo del rango considerado como terapéutico, mientras que el 42% se mantuvieron asintomáticos por arriba de dicho rango. Con fenitoína el 23% de los pacientes se mantuvieron asintomáticos por abajo del rango considerado como terapéutico, el 46% de pacientes se mantuvieron asintomáticos dentro de dicho rango y el 23% se mantuvieron asintomáticos por arriba de dicho rango.

Con carbamazepina el 53% se mantuvieron asintomáticos arriba del rango terapéutico y el 7.6% de pacientes se mantuvieron asintomáticos dentro de dicho rango. Por lo que en el presente estudio hubo una amplia variabilidad interindividual en los niveles séricos encontrados a pesar de dosis similares ingeridas. No existió un rango terapéutico en los valores séricos de drogas anticonvulsivantes en relación a respuesta clínica, debido a que muchos pacientes se mantuvieron asintomáticos por abajo del rango terapéutico, otros por arriba y otros en el rango considerado como terapéutico en la literatura revisada.

El coeficiente de correlación para cada una de las drogas anticonvulsivas fue: Fenobarbital 0.99. Fenitoína 1 y Carbamazepina 0.98. Por último debido a las limitaciones en lo que a la obtención de reactivos para valorar los niveles séricos de anticonvulsivantes respecta, nos vimos en la necesidad de efectuar únicamente una medición de dichos niveles, aunque lo ideal hubiera sido muestras sanguíneas seriadas obtenidas a cierto intervalo de tiempo para obtener un estudio más confiable.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

001-001.00

1. Adams, M. A. y M. Maurice. Principles of Neurology. Mc Graw-Hill, 1982. 926 p. (pp.221-230).
2. Carranco, E. et al. Carbamazepine toxicidad induced by concurrent erythromycin therapy. Arch Neurol 1985 Feb; 42 (2):187-188.
3. Chairman, D. et al. Phenytoin effects on phosphorylation of (Na,K)-ATPase alpha subunits in human brains. Neurology 1985 Apr 16; 31(1) 200-57.
4. Dodson, W.E. Antiepileptic drug utilization in pediatric patients. Epilepsy 1984; 25(2): 132-139.
5. Gilroy, M.D. Epilepsy. 4a.ed. New York, Mcmillan 1982. 885p. (pp.65-77).
6. Glasser, G. Trastornos convulsivos. EN: Merrit, H.H. Tratado de neurología. 2a.ed. Barcelona, Salvat, 1982. 686p. (pp.602-639).
7. Inmunoensayo fluorescente para determinar carbamazepina en suero o plasma. New York, Laboratorios Miles, 1983. 38p. (pp.1-31).
8. Inmunoensayo fluorescente para determinar fenobarbital en suero o plasma. New York, Laboratorios Miles, 1983: 38p. (pp.1-31).
9. Inmunoensayo fluorescente para determinar fenitoína en suero o plasma. New York, Laboratorios Miles, 1983: 38p. (pp.1-31).
10. Kiorboe, E y D. Mugens. Epilepsy: diagnosis and treatment. 2nd.ed. Copenhage, Copenhage, 1982. 112p. (pp.87-97).
11. Kutt, K. Interactions between anticonvulsants and other commonly prescribed drugs. Epilepsy 1984; 25(2): 118-131.
12. Leppik, E. et al. Seasonal incidence of phenytoin allergy unrelated to plasma levels. Arch neurol 1985 Feb; 42(2): 120-122.
13. Lezama, C.M. et al. Vigilancia de niveles plasmáticos de difenilhidantoína en pacientes epilépticos. Bol Med Hosp. Inf. Mex. 1983 May; 40(5): 256-261.
14. Liponi, D. et al. Phenytoin therapy and toxicities. Ann Intern Med 1984 Oct; 101(4):568.
15. Medrum, B. Aminoacid neurotransmitters and new approaches to anticonvulsant drug action. Epilepsy 1982;25(2)

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

16. Rall, W.E. Drogas efectivas en el tratamiento de la epilepsia. EN: Goodman y Gilman. Bases farmacológicas de la terapéutica (pp. 474-477). Mexico: Interamericana, 1982. pp.448-474.
17. Ramirez, A.G. y Staldu. Epileptico. Guatemala, Bonin, 1985. 55p. (pp.37-40). (881-181:S) SA 1001 2001
18. Riva, R. Relationship between total plasma concentration of carbamazepine and carbamazepine 10,11 epóxido in epileptic patients: Diurnal fluctuations and relationship with side effects. Epilepsy 1984;16(4): 408-413. 2001
19. Troupin, A.S. The measurement of anticonvulsant agent levels. Ann Intern Med 1984 Oct; 101(4): 854-858. 20. Turk J.W. et al. Phenytoin and phenobarbital concentrations in renal insufficiency. Ann Intern Med 1984 Oct; 101(4): 568-569. 2001

Universidad de San Carlos de Guatemala  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
OPCA - UNIDAD DE DOCUMENTACIÓN

## CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS

## DE LA SALUD

(CICS)

## CONFORME:

Dr. Henry B. Stokes y Dr. Gerardo Rueda  
ASISTENTES  
MÉDICO Y CIRUJANO  
MÉDICO Y CIRUJANO  
Cirugía No. 391

## SATISFECHO:

Dr. Ramundo Tellez  
REVISOR.

## APROBADO:

DIRECTOR DEL CICS

## DEPARTAMENTO:

Dr. Hugo María Antonio Cobarrubias  
Dpto.  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS.  
U.S.A.C.

Guatemala, 07 de octubre

de 1985

Los conceptos expresados en este trabajo  
son responsabilidad únicamente del Autor.  
(Reglamento de Tesis, Artículo 44).